

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

115

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

André GRÉMEAUX

Né le 28 Novembre 1914, à Bourges (Cher).

Présentée et soutenue publiquement le 17 JUIN 1943... 19

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE

PAR LE

DIPHENYL-HYDANTOÏNATE DE SOUDE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

André GRÉMEAUX

Né le 28 Novembre 1914, à Bourges (Cher).

Présentée et soutenue publiquement le 19

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE
PAR LE
DIPHENYL-HYDANTOÏNATE DE SOUDE**

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ...	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLÉRY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DERRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GULLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
	BROCC.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	LEVY SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	DOGNON.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.	DE GENNES	Pathologie médicale.	méd.
BARIETY	Pathologie médicale.	méd.	JOANNON	Hygiène	
BESANCON Justin.	Hydrologie.		LACOMME	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BOULIN	Pathologie médicale.	méd.	LAVIER	Parasitologie.	
BROUET	Pathologie médicale.	méd.	LELONG	Pathologie médicale.	méd.
BULLIARD	Histologie.		LEMAIRE	Pathologie expérimentale.	
CACHERA	Pathologie médicale.	méd.	LENEGRE	Pharmacologie.	
CORDIER	Anatomie.		Mlle J. LEVY	Pathologie médicale.	méd.
COSTE	Pathologie médicale.	méd.	MARCHAL	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MENEGAUX	Pathologie médicale.	méd.
DELARUE	Anatomie pathologique.		MOLLARET	Pathologie médicale.	méd.
DELAY	Pathologie médicale.	méd.	MOUQUIN	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Ophthalmologie.	
DESOILLE	Médecine légale.			Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RENARD	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
DOGNON	Physique.		RICHET		
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.	SICARD	Pathologie médicale.	méd.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	chirurg.	SOULIE	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		SUREAU	Pathologie médicale.	méd.
GARCIN	Pathologie médicale.	méd.	TURPIN	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.	pathol.	WILMOTH	Pathologie médicale.	méd.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVALD	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie Pathologique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
SUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
IL.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MERE

En gage de ma tendre affection.

A MA MERE

*Toute ma reconnaissance pour l'amour
dont elle m'a chaudement enveloppé.*

Je ne pourrai jamais assez le lui rendre.

A MON PERE

*Mon véritable maître qui m'a toujours
conduit.*

*Que sa douce autorité trouve ici l'expres-
sion de ma reconnaissance et de mon admi-
ration.*

A MES FRERES

A Monsieur le Professeur LOEPER
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de cette
thèse, hommages respectueux.*

A MES PROFESSEURS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur ROBERT

*Qui nous a communiqué notre plus belle
observation.*

Témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Ayant eu la bonne fortune de pouvoir recueillir dix-neuf observations d'épileptiques traités par la diphényl-hydantoïne ou par son sel sodique, nous avons constaté par nous-même tout le parti que le praticien peut tirer de cette nouvelle médication. Il nous a paru intéressant de consacrer à ce sujet notre thèse inaugurable.

Après avoir rappelé l'étendue du domaine de la diathèse épileptique, nous avons fait un rapide historique des divers traitements qui lui ont été opposés; l'ordre chronologique nous a conduit à la dernière découverte, celle des propriétés exclusivement anti-convulsives de la diphényl-hydantoïne. Nous avons tâché de résumer une grande partie de ce qui a été écrit sur ce corps depuis 1937, tant à l'étranger qu'en France. Les circonstances nous ont évidemment privé des derniers mémoires américains, mais l'abondance des publications françaises de ces derniers temps nous a permis de nous rendre compte que les promesses des premières communications d'outre-atlantique sont plutôt dépassées.

Nous tenons à remercier les Docteurs MARCHAND, FAURE-BEAULIEU, LAUZIER et ROBERT, qui ont bien voulu nous permettre d'examiner des malades et nous fournir des observations.

C'est grâce à eux que nous avons pu étudier par nous-même les effets de la nouvelle thérapeutique anti-épileptique.

Que nos Maîtres de la Faculté de Lyon et de l'Ecole de Médecine de Dijon trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'enseignement dévoué que nous avons reçu d'eux.

Nous avons été très touché de l'accueil que nous a réservé M. le Professeur LOEPER lorsque nous lui avons présenté notre manuscrit.

Il a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Nous le prions de croire à notre très-respectueuse reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

A l'orée de ce travail destiné à apporter une contribution au traitement de l'épilepsie par le diphényl-hydantoïmate de soude, nous nous permettrons de reproduire les notions développées par les Professeurs CASTAIGNE, RIMBAUD, SICARD dans le *Journal Médical Français* de 1912.

Elles ont conservé toute leur actualité.

Ces auteurs montrent combien *le domaine de l'épilepsie s'est singulièrement accru*, depuis que l'on sait lui rattacher d'une part l'ensemble des accidents que peuvent présenter les épileptiques en dehors de la grande crise, d'autre part les crises convulsives d'origines diverses, dont on l'isolait bien à tort.

Le médecin doit donc reconnaître l'E. non seulement quand elle affecte sa forme classique de grand mal, mais aussi quand elle se présente sous les aspects variés du petit mal ou quand il s'agit de formes larvées, d'équivalents épileptiques.

De plus, l'E. dite essentielle ne doit plus être séparée :

A) *Des E. symptomatiques.* — L'accord s'est fait sur cette question doctrinale : toutes les épilepsies généralisées post-infectieuses (consécutives à la fièvre typhoïde, à la coqueluche, à la tuberculose, à la syphilis) ne peuvent à aucun point de vue être séparées de l'E. essentielle; il en est de même pour les E. hétéro-toxiques (dues à l'alcoolisme, au saturnisme, etc...) et pour les E. réflexes (produites par une épine

irritative située sur le trajet d'un nerf périphérique). Les sujets sont, du fait de leur tempérament (on pourrait dire plus justement du fait de leurs lésions cérébrales latentes), en état de prédisposition épileptique. Les tracés électroencéphalographiques, en particulier les travaux de LENNOX et de BEAUDOIN, ont confirmé ces vues.

B) *Des E. partielles* telles qu'elles ont été isolées par BRAVAIS et H. JACKSON. Celles-ci peuvent être d'emblée généralisées et l'E. essentielle peut présenter un début unilatéral.

C) En ce qui concerne les *convulsions de l'enfance*, il y a longtemps que J. FRANCK, HASSE, BAUMÈS, et plus récemment HÉNOCH, FERRIÉ, ont soutenu leur identité avec l'E. « L'identité est surabondamment prouvée, dit FERRIÉ, non seulement par l'analogie du tableau symptomatique, mais aussi par l'influence héréditaire et par la fréquence des convulsions infantiles dans les antécédents des épilepsies confirmées. » C'est encore la même opinion que soutient CRUCHET lorsqu'il avance « qu'il est impossible d'établir une distinction entre la crise de convulsions et la crise épileptique; c'est exactement et identiquement le même syndrome clinique ».

D) *L'éclampsie puerpérale* n'est, pour CASTAIGNE, RIMBAUD, FERRIÉ, qu'une crise d'E., survenant au moment de l'accouchement. Sous l'influence de l'auto-intoxication gravidique, la malade a extériorisé une tare antérieure, qui la prédisposait aux convulsions.

E) *L'urémie convulsive* ne paraît pas non plus à CASTAIGNE devoir être séparée de l'E. Les différenciations cliniques qu'on a cherché à établir sont illusoires. Il s'agit là d'une nouvelle vérification de cette loi de pathologie générale: lorsqu'il existe une lésion silencieuse des zones motrices du cerveau, toute intoxication est susceptible de réveiller la lésion ou tout au moins de la rendre cliniquement appréciable.

La pathogénie des phénomènes épileptiques peut se résumer ainsi : pour qu'il y ait crise, il faut non seulement imprégnation toxi-infectieuse, mais encore lésions ou malformations corticales, constituant le lieu d'appel de l'intoxication. Il est impossible de déterminer les proportions dans lesquelles se combinent ces deux éléments. Chez un grand nombre d'épileptiques, l'intoxication et la lésion restent insaisissables. tel est le cadre de l'E. essentielle, mais il se restreint sans cesse et il ne suffit pas pour isoler la maladie.

La détermination de la part qui revient dans la constitution des crises aux différentes régions du système nerveux, écorce cérébrale, autres centres, a donné lieu à de nombreux travaux. ASUAD déclare dans sa thèse qu'il existe trois centres épileptogènes ajoutant leurs effets : un facteur tonique bulbaire, un facteur clonique protubérantiel, un facteur mésencéphalique provoquant des mouvements complexes et les myoclonies des début et fin de crise. La question reste très débattue, et même si nous connaissions quels sont les centres épileptogènes, nous ne serions pas fixés par là même sur le mécanisme qui commande automatiquement leurs entrées en jeu successives.

On a longtemps accusé des phénomènes vaso-moteurs d'être à l'origine des crises, mais ils en paraissent contemporains et ne les précèdent pas. Ils semblent, d'après VETTER, entraîner la perte de conscience par un spasme artériel provoquant une anémie. Ces spasmes paraissent résulter d'un stimulus parti de l'écorce même, excitant par réflexe le centre vaso-moteur de la moelle allongée, agissant directement sur les vaisseaux.

Les connaissances physio-pathologiques sont donc encore d'un faible secours pour guider dans le choix d'un traitement étiologique, qui pourrait être varié et adapté à chaque malade.

A la diathèse convulsive, qui caractérise tout le groupe des épilepsies, on ne peut qu'opposer une *médication susceptible de diminuer l'excitabilité des cellules motrices*. Ce traitement n'est pas seulement symptomatique, il influe sur l'avenir du malade, car l'excitabilité croît avec les crises.

Cliniciens, physiologistes, pharmacologues ont uni leurs efforts pour tâcher de réaliser une méthode thérapeutique apportant le calme aux centres épileptogènes, sans nuire à l'intellectualité et à la sensibilité du malade.

Nous allons faire un bref rappel historique des différentes étapes parcourues avant l'utilisation de la diphényl-hydantoïne, dont les effets n'avaient encore jamais été égalés.

CHAPITRE II

C'est en 1851 que Sir Charles LOCOK découvrait l'action anti-convulsive du *bromure de potassium*.

« Rien n'était jusqu'ici plus triste, plus désespérant qu'un quartier d'épileptiques. Les convulsions étaient continuelles, les blessures fréquentes, les querelles nombreuses. Les délires, les impulsions entretenaient un mouvement continu vers les quartiers d'isolement. On ne pouvait jamais espérer l'atténuation, ni l'éloignement des paroxysmes et l'internement à perpétuité était, dans la majorité des cas, la seule mesure qu'on pût envisager dans l'intérêt de l'épileptique et de sa famille. » (DUCOSTÉ.)

L'avènement du bromure changea la vie de l'épileptique. Son emploi à doses suffisantes et indéfiniment prolongé permettait de réduire l'intensité et la fréquence des crises. « En dehors de la médication bromurée, disait GILLES DE LA TOURETTE, il n'y a pas de salut pour l'épileptique. »

Malheureusement son usage continu s'accompagne d'un certain nombre d'inconvénients : intolérance digestive, éruptions acnéiques, dépression mentale; il peut s'installer un état de bromisme chronique caractérisé par de l'hébétude avec embarras de la parole, de l'amaigrissement, une certaine anémie, et finalement une vraie cachexie.

Le *tartrate borico-potassique* n'a eu qu'un succès très éphémère (ROUBINOVITCH et LAUZIER), et la deuxième grande date est 1912, année du lancement du *Luminal* par KINO et HAUPTMANN en Allemagne.

1913, COMBEMALE préconise cette préparation en France, mais il faut attendre la fin de la « grande guerre » pour assister à la vulgarisation des barbituriques. Leur utilisation fut une nouvelle révolution dans la thérapeutique du mal comitial.

« Beaucoup de comitiaux ont pu quitter les asiles, qui y végétaient depuis des années; les quartiers d'épileptiques sont devenus les plus paisibles et les mieux disciplinés. » (DUCOSTÉ.)

Malgré leurs immenses bienfaits, les barbituriques, quelle que soit leur constitution chimique précise, présentent des inconvénients. Nous ne ferons que rappeler les accidents d'intolérance que l'on retrouve malheureusement avec bien des médicaments, les dangers de suppression brusque de la médication, déjà manifestes chez un sujet non épileptique, les arthralgies et les myalgies (15 % des malades longtemps traités, RAMOND). Il nous paraît plus intéressant d'insister sur l'existence de nombreux cas de barbiro-résistance complète dans toutes les formes que revêt l'E. haut mal, petit mal, équivalents. « Au cours de ces derniers dix-huit mois, mes collaborateurs et moi-même avons traité 70 malades atteints d'épilepsie essentielle, dont la grande majorité avait résisté aux médications classiques et notamment au gardénal » (BAUDOIN). « Quoi qu'il en soit, dans une affection nerveuse aussi répandue que le mal comitial, il n'est pas rare d'observer des cas qui n'obéissent pas ou n'obéissent plus à la cure barbiturique » (CHAVANY).

De plus, et ceci nous paraît de première importance, la dose nécessaire pour faire disparaître les symptômes du mal comitial sont justement celles qui créent les accidents de barbiturisme chronique, caractérisés par la dépression physique et psychique avec tendance au sommeil. « Il y a quelque chose de spécial dans la torpeur dont la phényléthylmalonylurée sidère parfois (c'est l'expression de M. CARNOT) les malades qu'on soumet à son action, même à doses thérapeu-

tiques... Les femmes y sont plus sujettes. Ce n'est pas le sommeil, c'est une sorte de quiétude vigile où la motricité est le plus atteinte. Les malades restent des journées immobiles, comme s'ils étaient paralysés; leur intelligence est également obscurcie; la torpeur surtout physique est aussi intellectuelle... Ceux qui ont utilisé le médicament chez les épileptiques, dont l'activité intellectuelle ou ouvrière ne pouvait être diminuée, ont sans doute recueilli à ce sujet des plaintes nombreuses... On ne trouve pas aisément le point mort où n'agissent plus d'une part la torpeur, d'autre part les équivalents » (DUCOSTÉ). « Je reste convaincu, malgré les avis contraires, que des doses élevées de gardénal (à partir de 0,30 gr.) sont insupportables à beaucoup de malades à cause de l'engourdissement intellectuel et de la somnolence qu'elles provoquent » (BAUDOIN).

LAIGNEL-LAVASTINE et GALLOT estiment à 30 % le nombre des malades chez qui la disparition des crises par les barbituriques se solde par une perte considérable de leur valeur sociale.

Les données physiologiques confirment ces remarques cliniques. BRENNER a montré que la « désaffé-ration » complète (nerfs olfactifs et optiques exceptés) du cerveau du chat, par une transection cérébrale, en arrière de la troisième paire (transection laissant en place le téléencéphale) détermine un état fonctionnel identique, au point de vue électroencéphalographique, à celui du sommeil barbiturique. On pourrait dire en somme que les dérivés de la malonylurée agissent par un processus équivalent à une décérébration.

Pendant toute la période qui a séparé les deux guerres, les expérimentateurs vont essayer de trouver des correctifs aux barbituriques. Dès 1921, DUCOSTÉ propose une association avec belladone et caféine. La découverte de l'antagonisme physiologique entre la

strychnine et le gardénal amène, en 1938, LAIGNEL-LAVASTINE et GALLOT à unir dans une même préparation ces deux corps, et leurs essais sur les épileptiques leur permettent d'obtenir la même intensité d'action thérapeutique avec des doses moindres de gardénal. Ainsi un pas était fait vers la réalisation du médicament qui permettra à l'épileptique de ne pas payer la disparition de ses accidents par une diminution de son activité sociale. Mais c'est à MERRITT et PUTNAM que revient le mérite d'avoir donné la possibilité de résoudre ce difficile problème.

Ces auteurs mettent d'abord au point une technique expérimentale qui leur permet de réaliser chez le chat, à l'aide d'applications électriques (les pôles étant placés l'un dans la bouche, l'autre sur l'occiput), des crises convulsives entraînant des modifications des tracés électroencéphalographiques comparables à celles que l'on rencontre dans l'E. humaine.

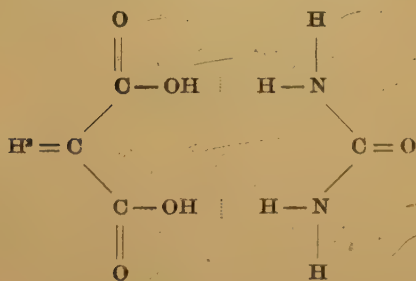
Des essais sont alors tentés avec de nombreux corps en vue de trouver le plus apte à empêcher la production des convulsions. En comparant l'intensité de l'excitation nécessaire et les doses préalablement injectées, MERRITT et PUTNAM arrivent, après de patientes recherches, à la conclusion que *c'est la diphényl-hydantoïne qui possède les propriétés anticonvulsivantes maxima.*

Une étude pharmacologique et toxicologique fut alors poursuivie par M. KRAYER et par MM. KAMIN et GRUZHIT. Le terrain était préparé pour les essais cliniques.

CHAPITRE III

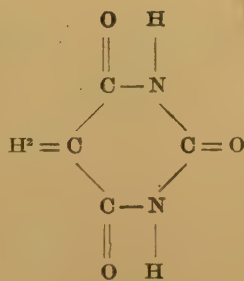
Qu'est-ce donc que la diphényl-hydantoïne?

Chimiquement, ce corps possède la même ascendance que les barbituriques : l'urée. Mais, tandis que les barbituriques proviennent de la malonylurée, combinaison d'acide malonique et d'urée, le D.P.H.S. dérive de la glycolylurée (ou hydantoïne) formée par l'acide glycolique et l'urée.

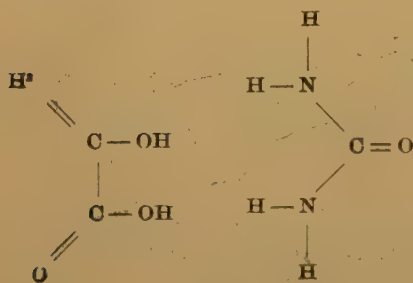


Acide Malonique

Urée

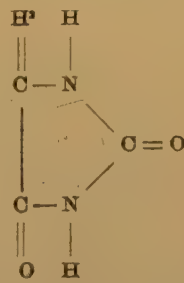


Malonylurée



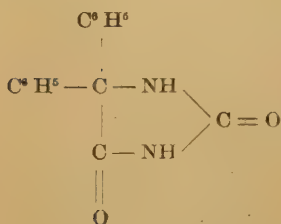
Acide glycolique

Urée

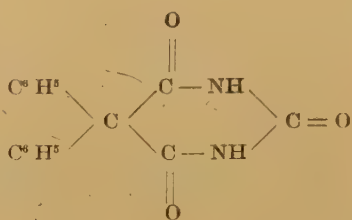


Glycoliturée ou Hydantoïne

Ajoutons à la glycolylurée et à la malonylurée deux radicaux phénol : nous obtenons la diphénylglycolylurée (ou diphénylhydantoïne) et la diphénylmalonylurée (ou gardénal) dont les formules sont les suivantes :

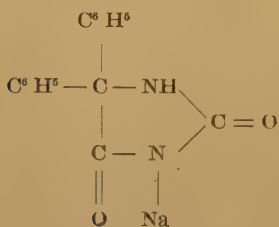


di-phényl-hydantoïne



di-phényl-malonylurée

La différence tient à la présence d'un radical CO supplémentaire dans le gardénal, ce qui lui octroie des propriétés distinctes. Le sel de sodium de la diphénylhydantoïne (D.P.H.) est le diphénylhydantoïmate de soude (D.P.H.S.) dont voici la formule :



Di-phényl-hydantoïmate de soude.

La diphénylhydantoïne se présente sous l'aspect de belles aiguilles incolores, très peu solubles dans l'eau, même à chaud, solubles dans les solutions de soude et de potasse.

Le diphénylhydantoïmate de soude cristallise de ses solutions aqueuses ou alcooliques, par chaud et froid, en belles aiguilles incolores contenant du solvant de cristallisation.

Ce corps est soluble dans l'eau et l'alcool. Sa solu-

bilité dans l'eau à $+ 15^{\circ}$ est de 4,55 gr. pour 100 cm³. La solution aqueuse est fortement alcaline. Elle louchit rapidement puis précipite en présence de gaz carbonique. Traitée à saturation par le gaz carbonique, elle abandonne quantitativement la diphényl-hydantoïne libre. Sa conservation sera difficile du fait de cette carbonatation à l'air.

Les travaux de MERRITT et PUTNAM sont repris en France et une *étude physiologique* particulièrement poussée est effectuée au laboratoire du Professeur GLEY. Voici ses conclusions :

« La diphényl-hydantoïne, encore bien plus que ne l'avaient dit les Américains, est douée de propriétés tout à fait différentes de celles des barbituriques, et même si on les compare à celles de ces derniers, sont quelque peu surprenantes.

Les premières expériences ont eu pour but de vérifier le fait expérimental avancé par les Américains, c'est-à-dire la disparition de l'épilepsie électrique sous l'influence de la diphényl-hydantoïne. Chez le chien, la zone motrice est mise à nu par trépanation. Il est d'abord vérifié que l'écorce cérébrale est excitable, puis qu'on pouvait observer à volonté des crises épileptiques. Après injection de diphényl-hydantoïne, il est aisé de constater que sous son influence l'écorce perd rapidement sa propriété de réagir par des convulsions épileptiques aux excitations prolongées. Quelles que soient l'intensité et la durée de celles-ci, on n'arrive pas à déclancher de crises. Cette disparition des crises s'observe également avec les barbituriques, mais il existe une différence profonde entre les actions des deux classes de corps. Avec les barbituriques au fur et à mesure qu'il faut augmenter et prolonger l'excitation pour arriver à déclancher une crise, l'excitabilité de l'écorce diminue, et lorsqu'il n'est plus possible d'obtenir de crise, l'écorce ne répond plus d'aucune façon aux excitations. Les barbituriques, comme n'importe quel anesthésique général

d'ailleurs, font disparaître en même temps les différents modes de réaction de l'écorce. Avec la diphényl-hydantoïne, au contraire, il se produit une dissociation des plus surprenantes entre l'aptitude aux crises et l'excitabilité simple. Si la première disparaît, tout aussi bien, si ce n'est mieux que sous l'influence des barbituriques, la seconde, au contraire, persiste, même à la phase ultime de l'intoxication, et n'est pas diminuée.

Les deux propriétés de l'écorce sont parfaitement dissociées et l'animal, un chien, comme il a été dit, se trouve ramené à l'état d'espèce inférieure, comme le cobaye par exemple, chez lequel l'épilepsie électrique n'existe pas.

L'absence d'influence de la diphényl-hydantoïne sur l'excitabilité motrice de l'écorce posait une autre question. Les substances capables de supprimer l'épilepsie électrique sont des anesthésiques ou des barbituriques. La diphényl-hydantoïne n'ayant, en ce qui concerne son action sur l'écorce, que l'une des deux propriétés de ces substances, leur effet surprenant sur l'épilepsie et non l'autre, la suppression de l'excitabilité, il valait la peine de se demander si elle était hypnotique. Il était facile de vérifier la chose, puisqu'il suffisait pour cela d'observer les symptômes de l'intoxication sur des animaux normaux.

La diphényl-hydantoïne a été injectée à des chiens, des cobayes, des rats et même quelques lapins. Chez les rongeurs, les phénomènes sont déjà nets. Non seulement il ne se produit pas d'anesthésie, mais de plus les animaux sont en état d'agitation. A aucun degré on n'observe la résolution musculaire et la disparition des réflexes caractéristiques des anesthésiques ou hypnotiques (à doses suffisantes). Aux doses mortelles, même quand les animaux sont dans le coma, ils restent agités. Chez le chien, les phénomènes sont encore plus frappants. Non seulement il n'existe pas de résolution musculaire, mais, au contraire, il s'ins-

talle un état de contracture musculaire permanente qui n'est pas sans rappeler la rigidité décérébrée qui se produit à la suite de la section des pédoncules cérébraux. Les extenseurs des membres, surtout des membres antérieurs, ceux de la nuque, sont contractés. L'animal se trouve en hyperextension permanente et maintient cette attitude.

Inutile d'aller plus avant dans l'analyse des phénomènes, pour conclure que *l'action de la diphényl-hydantoïne ne rappelle en rien celle d'un hypnotique.* »

DI-PHÉNYL-HYDANTOÏNE ET DI-PHÉNYL-HYDANTOÏNATE DE SOUDE

Avant de parler des essais cliniques, une remarque s'impose : la molécule de diphényl-hydantoïne possède un atome d'H, placé entre deux groupements CO, qui lui confèrent une réaction faiblement acide. On peut donc se demander s'il vaut mieux prescrire la diphényl-hydantoïne à l'état libre ou à l'état salifié.

Les physiologistes prennent la diphényl-hydantoïne qu'ils solubilisent en milieu alcalin et ils injectent dans les veines de l'animal cette solution d'un pH voisin de 9,5, où l'équilibre entre les deux formes est réglé par leurs constantes de dissociation.

Les thérapeutes au contraire emploient uniquement la voie digestive. Les Laboratoires Pharmaceutiques mettent à leur disposition la médication soit à l'état de diphényl-hydantoïne, soit à l'état de diphényl-hydantoïnite de soude. Certains auteurs ont considéré que les effets obtenus avec les deux sortes de préparation étaient absolument comparables. D'autres, par contre, ont donné la préférence au diphényl-hydantoïnite de soude. C'est ainsi que TUSQUES, devant la

Société Médico-psychologique, témoigne que chez 12 malades suivis depuis un an, il a dû remplacer le D.P.H. par son sel sodique, et BERGOUIGNAN avance : « Le D.P.H.S. nous a paru plus efficace que la D.P.H. libre. Dans plusieurs cas, il nous est arrivé de remplacer ce deuxième produit, resté inactif, par le sel sodique et d'observer une amélioration notable. Dans ces cas, la substitution inverse a amené le retour des accidents comitiaux jugulés par le D.P.H.S. »

A la réflexion, une telle constatation n'est pas pour surprendre : étant donné l'instabilité du sel de soude, nous sommes immédiatement amenés à penser que, dans l'intestin, la réaction qui transformera la D.P.H. en D.P.H.S. sera très lente, peu intense et limitée. C'est d'ailleurs ce que nous apprend le laboratoire lors de la fabrication du sel de soude difficile à obtenir. Dans l'intestin, si la D.P.H. se transforme mal en D.P.H.S., ou trop lentement, elle risque d'être éliminée.

Le sel de soude subit dans l'estomac une réaction dite de « déplacement » de la D.P.H. par l'acide chlorhydrique. La D.P.H. libérée de sa base est ainsi à l'état de division moléculaire et possède une affinité chimique beaucoup plus intense. Lors de son passage dans l'intestin, là où elle est seulement absorbée, sa combinaison basique se fera beaucoup mieux du fait de son état naissant que si elle est administrée à l'état libre, quelle que soit alors la finesse de sa division physique.

Il semble donc que l'on puisse conclure que le D.P.H.S. est mieux absorbé que la D.P.H. libre. C'est d'ailleurs cette forme salifiée qu'ont utilisée les Américains en clinique humaine. Ce sont les difficultés plus grandes de fabrication et de conservation qui ont incité probablement certains laboratoires à lui préférer la forme libre.

Pour notre part, nous avons toujours opté pour le

D.P.H.S. Et en cela nous avons imité les médecins de formations sanitaires qui ordonnent le gardénal sous sa forme sodique de préparation extemporanée pour en faciliter l'absorption.

CHAPITRE V

L'expérience clinique des Américains remonte à 1936 avec les publications de MERRIT et PUTNAM : sur 118 malades atteints de fréquentes attaques de haut mal, une suppression totale de ces attaques a été assurée dans 27 % des cas. Il y eut seulement un degré peu sensible d'amélioration dans 15 % des cas.

Chez 74 malades fréquemment frappés d'attaques de petit mal, le succès complet se rencontre chez 26 d'entre eux (soit 35 %) et 36 cas, soit 49 %, montrent une diminution notable des manifestations pathologiques. « Il est à remarquer que le pourcentage de succès ou de grande amélioration, dans les cas de petit mal, est plus élevé lorsque ce petit mal est associé avec des crises de grand mal » (MERRITT et PUTNAM). On note un succès complet chez 4 des 6 malades atteints d'équivalents psycho-moteurs. Tous ces malades doivent leur amélioration au seul diphénylhydantoïne de soude.

Quelques observations illustrent ces statistiques :

Haut mal. — A) Malade de 15 ans atteint de grand mal, depuis l'âge de 2 ans, sur qui les barbituriques n'agissent pas. Le D.P.H.S. fut commencé en septembre 1937 et depuis cette date jusqu'en mai 1938, le malade fut délivré de ses attaques au point qu'il en oublia d'absorber son médicament. Il fit deux crises de grand mal le jour suivant. Pendant ces huit mois son sang et ses urines ont toujours été normaux.

Haut mal. — B) Un malade de 26 ans était atteint

de crises de haut mal. Le malade fut libéré complètement de ses attaques depuis le début du traitement par le D.P.H.S.

Petit mal. — Une jeune fille de 19 ans a, pendant 10 ans, souffert d'attaques de grand et de petit mal. Le traitement par les barbituriques fut tenté sans résultat.

0.20 gr. de D.P.H.S. firent cesser les crises de petit mal mais non pas de grand mal. Il fallut monter la dose à 0.60 gr. pour obtenir un effet total.

Équivalents. — A) Un malade de 54 ans (agent d'assurance) présentait de nombreux équivalents. Les barbituriques et les bromures n'agissant pas, il absorbe de 0.40 gr. à 0.60 gr. de D.P.H.S. La fréquence de ses équivalents a baissé : de 2 à 3 par jour, à 3 par mois.

B) Un malade de 55 ans présente, depuis l'âge de 15 ans jusqu'à 22 ans, des crises de petit mal survenant irrégulièrement. A 22 ans et pendant 8 ans, il est en proie à des attaques de grand mal.

A cette époque, il n'a plus que des équivalents 3 à 5 fois par semaine. La dose de 0.30 gr. de D.P.H.S. le libère complètement de son mal.

De tels résultats devaient solliciter d'autres publications tant en France qu'à l'étranger. Nous avons voulu comparer les résultats communiqués par les Américains et les Anglais à ceux des auteurs français. Pour cela, nous avons additionné les pourcentages des succès complets et les pourcentages des grandes améliorations publiés par chaque auteur, et nous les avons groupés en faisant une moyenne d'ensemble dans le tableau suivant, sous la désignation de résultats excellents.

MERRITT et PUTNAM. 27 % et 35 % de succès complets.
15 % et 49 % de grandes améliorations.

$$42 \% \text{ et } 84 \% = 126$$

200

Soit 63 % de moyenne d'excellents résultats.

WILLIAMS 79,1 % + 62,8 % = 141,9 d'excellents
résultats.

200

Soit 71 % de moyenne.

FRANKEL 39 % + 21 % = 60 % d'excellents résultats.

ROBINSON et OSGOOD 51 % d'excellents résultats.

La moyenne des pourcentages d'excellents résultats obtenus par ces quatre auteurs étrangers est de 61 %.

BAUDOIN 27,1 % de guérisons apparentes.
40 % de grandes améliorations.

$$= 67,1 \% \text{ de résultats excellents.}$$

BERGOUIGNAN 20 % d'arrêt des manifestations comitiales.

30 % d'amélioration importante.

$$= 50 \% \text{ d'excellents résultats.}$$

DEVIC, LORAS, BALLIVET. 53 % des crises ont disparu complètement.

43 % des crises ou équivalents ont diminué considérablement.

= 96 % d'excellents résultats.

La moyenne des pourcentages d'excellents résultats obtenus par ces auteurs français est de 71 %.

Cette concordance, presque parfaite dans des statistiques émanant de nombreux auteurs, ne saurait être trop soulignée.

Les effets sur le psychisme des malades traités méritent une mention spéciale. Ils attirèrent d'autant plus l'attention de MERRITT et PUTNAM dès le début de leur expérimentation clinique que l'obnubilation causée par les barbituriques avait été un des mobiles de leurs recherches en vue de trouver un anticonvulsivant non hypnotique.

Les Américains ROBINSON et OSGOOD confirment tout de suite les premières impressions de leurs confrères : « En reconnaissant au D.P.H.S. un avantage distingué dû à l'absence d'effets hypnotiques. »

WILLIAMS, de Londres, constate qu'il est habituel que les malades se trouvent moins endormis, plus actifs et dans un état de bien-être n'existant pas avec les hautes doses de bromure et de barbiturique.

Le niveau général de nombreux sujets est amélioré par l'apparition d'une grande lucidité et de beaucoup de vivacité d'esprit.

LAWS note une amélioration simultanée de l'état physique et mental due peut-être à l'absence de l'effet hypnotique des médications bromurées ou des bar-

bituriques. La même sensation de bien-être se retrouve chez de nombreux malades.

Un peu plus tard, l'Américain FRANKEL se résu-
mait en écrivant que le D.P.H.S., à côté de son action
effective d'anticonvulsivant, avait l'avantage de ne
causer aucun des effets hypnotiques des autres pro-
duits.

En France comme à l'étranger, les avis furent una-
nimes et un faisceau d'attestations honora, dès les
premiers essais, les avantages psychiques du produit
nouveau. Les premiers textes de BAUDOIN, de PAGNIEZ,
apportant les comptes rendus de leurs travaux person-
nels, firent entendre des avis concordants. « La D.P.H.
ne produit aucun effet de torpeur ni de sommeil. »
« Cela est précieux pour les comitiaux d'un certain
milieu qui tiennent à leur activité intellectuelle. »
(BAUDOIN.)

« La diphényl-hydantoïne ou ses sels ne donnent
habituellement lieu à aucun phénomène de somno-
lence. » (PAGNIEZ.)

Elle améliore l'état psychique des malades, qui se
trouvent « la tête plus légère » et ne se plaignent plus
de cette torpeur trop fréquente dans le barbiturisme
chronique (LAIGNEL-LAVASTINE).

« La substitution presque totale de l'hydantoïne
de soude au gardénal, permettait l'activité intellec-
tuelle normale et la reprise des classes. » (PLICHET.)

« Les malades accusent une impression de bien-être
et une activité accrue, qu'ils opposent à la somnolence
et à l'obtusion intellectuelle consécutives à la prise
quotidienne et prolongée de fortes doses de barbitu-
rique. » (BERGOUIGNAN.)

« La médication diphényl-hydantoïnée a l'avantage
de soutenir l'activité psychique, tout en corrigeant les
stimulations génératrices des paroxysmes épilepti-
ques. » (LHERMITTE.)

« Un fait observé assez souvent avec la D.H. est la

disparition de la sensation pénible et mal définissable que beaucoup de comitiaux accusent. » (DEVIC, LORAS et BALLIVET.)

Enfin, LEREBoullet et ces derniers auteurs, attirent notre attention sur la tolérance admirable des nourrissons pour ce produit qui n'a jamais donné « chez ces tout jeunes enfants de réaction cérébrale fâcheuse ».

Tous ont loué magnifiquement la lucidité hydantoïrique en jetant le blâme sur l'obtusion barbiturique.

CHAPITRE V

A) TOLÉRANCE.

Parler de chimiothérapie, c'est évoquer des réactions toxiques et le diphényl-hydantoïne de soude ne fait pas exception à la règle.

D'après MERRITT et PUTNAM, les accidents toxiques peuvent être divisés en 2 groupes.

1° Les incidents d'intolérance, symptômes mineurs tels que vertiges, ataxie, tremblements, troubles de la vue diplopie et nausées légères. Ce genre de réaction se produit environ dans 15 % des cas, commençant entre le 3^e et le 10^e jour du traitement. On s'en rend maître en diminuant les doses. Si ces doses ainsi réduites ne sont plus suffisantes pour contrôler les crises, on peut les augmenter au bout de quelques jours sans voir le plus souvent revenir les accidents toxiques. Quelquefois les doses ne peuvent être maintenues au niveau optimum d'efficacité, à cause de l'apparition de ces symptômes d'intolérance, toutes les fois qu'on tente d'accroître les doses quotidiennes à plus de 0 gr. 40.

2° Les accidents toxiques majeurs, du genre des dermatites et du purpura. Des dermatites se produisirent chez dix malades, soit dans 5 % des cas publiés par les auteurs, mais une fois seulement elles leur parurent sérieuses.

Ce fut un homme de 55 ans chez qui une dermatite exfoliative se développa 40 jours après le début de

son traitement, qui fut immédiatement interrompu. La dermatite, graduellement, s'effaça.

Dans les 9 cas restants, la réaction cutanée fut de type érythémateux, scarlatiniforme ou morbiliforme. Ce genre d'accident se produisit le 9^e et le 10^e jour du traitement, souvent accompagné de fièvre. Le rash disparut dans tous les cas, dès l'interruption de la médication. 2 des 9 malades de MERRITT et PUTNAM avant manqué de prévenir de leur intoxication, continuèrent d'absorber le médicament, pendant et après la période du rash. Le traitement interrompu, chez 5 de leurs 7 malades, fut repris au bout de quelques jours, puisqu'il était efficace contre leurs attaques. Mais ils ne le rétablirent pas à 2 malades hydantoïno-résistants. MERRITT et PUTNAM parlent d'un murmure qui s'étendit sur les fesses d'un malade délivré de ses attaques, deux mois après le début du traitement. Il ne les en informa que lors de son déclin. Or, un examen de sang ne montra rien d'anormal et aucune manifestation organique n'apparut. L'absorption du médicament ne fut donc pas interrompue.

Toujours au sujet des accidents toxiques, WILLIAMS, de Londres, exprime le même avis que les auteurs américains et conclut, qu'en général, les accidents toxiques ne lui paraissent pas dangereux, mais que la faible marge entre les doses toxiques et les doses thérapeutiques nécessite une administration attentive.

Etourdissements, nausées et quelquefois vomissements, dit FRANKEL, de Saint-Louis, furent les incidents les plus fréquents. Les troubles de la démarche attirèrent son attention. A son avis, les enfants se montrèrent plus sujets aux manifestations d'intolérance. 30 de ses 48 malades présentèrent un gonflement des gencives. Chez l'un, elles furent très fortement tuméfiées, chez 6 moyennement, et chez 23 seulement un peu gonflées. La déficience de l'acide ascor-

bique du sang lui parut, dans une certaine mesure, proportionnelle au gonflement des gencives.

FETTERMAN étudia en détail les *symptômes neurologiques* des accidents d'intoxication. Ils consistent, dit-il, en tremblements visibles à l'extension des mains et en une incoordination sans aucun changement dans le tonus musculaire ni dans les réflexes. Probablement d'origine cérébelleuse, ces troubles sont transitoires. Il nota quelques zones d'anesthésie. Au point de vue psychique, l'insomnie, l'irritabilité et souvent un état soupçonneux et batailleur composent le tableau. Tous ces symptômes sont généralement de courte durée et tendent à s'éteindre au point de vue de l'intolérance. Témoin ce texte publié par LHERMITTE : « On a attribué à la D.P.H. les plus divers accidents nerveux, cutanés et même sanguins, tel le purpura, par exemple. J'avoue que depuis 1 an et demi que j'applique chez les épileptiques la nouvelle médication, je n'ai pas observé d'accidents de ce genre. La plupart des incidents qui sont venus à ma connaissance s'insèrent dans le cadre des phénomènes d'intolérance ou répondant à une insuffisance de freinage des paroxysmes ou des équivalents comitiaux. »

C'est d'ailleurs ce que relate BERGOUIGNAN qui, en employant le D.P.H.S. n'a observé d'incidents, tous passagers, que dans 20 % des cas ; 2 fois, intolérance gastrique ; 1 fois, diplopie tardive qui a nécessité la suspension provisoire du traitement ; 2 fois, urticaire qui a guéri rapidement sans interruption du traitement.

A-t-on parlé de cas de mort dus à la D.P.H. ou à son sel de soude ? Il est permis d'en douter si l'on se reporte à l'observation publiée par ARING et ROSENBAUM. C'est l'histoire d'un jeune homme qui essaya de se suicider en absorbant du D.P.H.S. (Epanutin). Par quatre fois, il prit de 4 à 7 gr. de D.P.H.S. sans

provoquer autre chose qu'un syndrome ressemblant à une intoxication alcoolique et qui guérit en quelques jours.

D'ailleurs, Clovis VINCENT constata qu'un comitial put s'administrer 0.80 gr. de D.P.H.S. pendant 15 jours et que l'état d'ataxie aiguë apparu cessa en quelques jours avec la suppression du médicament.

Enfin, BAUDOIN résume la question des incidents d'intolérance et des accidents toxiques, du point de vue pratique et courant. Il déclare que l'incoordination des mouvements domine le tableau, mais que « le plus souvent il ne s'agit que d'une sensation subjective de déséquilibre, sans que l'on ne relève rien d'objectif »; « sur une série de 70 malades, nous n'avons eu qu'un cas de rash scarlatiniforme ».

Nous venons de passer en revue les résultats apportés par l'administration du D.P.H.S. substituée à toute autre thérapeutique. Ils sont concluants sur des cas de grand et de petit mal, avec action meilleure cependant dans le petit mal. Nous avons relevé quelques échecs. L'effet est remarquable sur les équivalents. Mais le point capital est cette lucidité d'esprit qui permet au malade, même intellectuel, de vivre à l'état quasi normal, avec le libre et entier concours de son affectivité et de son intelligence.

C'est aux doses thérapeutiques bien tolérées que se remarque l'intérêt de cette médication. Au-dessus de ces doses apparaissent des incidents d'intolérance, sans importance en général, quelquefois gênants cependant. Mais jamais ne sont survenus d'accidents toxiques graves engageant l'avenir du malade ou faisant craindre pour son existence, et ceci quelles que soient les doses absorbées, rappelons-le.

B) POSOLOGIE.

Cette question mérite quelques précisions (1) :

MERRITT et PUTNAM conseillaient de rechercher la dose optimum à tâtons. Il n'y a, en effet, pas de règle générale qui puisse dicter automatiquement la dose à prescrire.

Chaque sujet est un cas particulier dont on ne peut deviner ni connaître *a priori* les réactions. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point et H. CLAUDE nous donne ce conseil :

« Tâtonner pour suivre la dose efficace, ne pas s'en rapporter aux indications qui sont fournies par les notices. »

En pratique, les doses oscilleront chez l'adulte de 0 gr. 20 à 0 gr. 60. La dose moyenne étant de 0 gr. 30 par 24 heures. Les enfants supportent très bien la médication et nous pouvons nous fier au tableau suivant :

Nourrissons	5 à 10 cgr. par jour
Jusqu'à 7 ans	10 à 30 cgr. —
De 7 à 16 ans	20 à 40 cgr. —
Adultes	20 à 60 cgr. —

Une adulte vierge de toute thérapeutique antérieure absorbera d'emblée 0 gr. 30 par jour. Puis, d'après MERRITT et PUTNAM, en se réglant sur la tolérance du patient, on pourra augmenter la dose quotidienne jusqu'à un maximum de 0 gr. 60.

Le Dr WILLIAMS conseillait de ne pas dépasser 0 gr. 50 par jour.

1. La posologie est la même pour le D.P.H.S. et pour la D.P.H.

MM. ROBINSON et OSGOOD ont établi que 0 gr. 60 est la limite maximum des doses et ils hésitent à dépasser 0 gr. 40 par jour.

Cependant, d'une façon générale, il ne faut pas craindre les doses fortes qui, seules quelquefois, octroient le succès, quitte à redescendre après pour chercher le seuil d'action.

Ce seuil, en effet, n'est pas le même lorsque le malade reçoit pour la première fois le D.P.H.S. que lorsque son organisme en est déjà imprégné. Une dose qui était insuffisante au début de traitement, est optimale après quelque temps d'imprégnation. Lorsque le malade a déjà subi d'autres traitements, il ne faudra pas oublier que les mécanismes physiologiques des anciennes thérapeutiques et de la nouvelle, ne relèvent probablement pas de la même action sur le système nerveux. Il en résulte que les doses des médicaments antérieurement employés ne seront pas exactement proportionnelles chez les mêmes malades à celles nécessaires de D.P.H.S. En d'autres termes, il n'existe pas de rapport constant entre les doses de D.P.H.S. et des autres produits. Nous ne devons pas nous fier à ce qu'un malade prenait de barbituriques ou de bromures pour fixer exactement la dose de D.P.H.S.

En deuxième lieu nous savons quels accidents succèdent à la suppression brusque d'un traitement par les barbituriques ou les bromures.

Le malade ainsi brutalement sevré peut entrer en état de mal.

Puisque le D.P.H.S. ne remplace pas physiologiquement les autres médications, la substitution brutale ne pallierait pas aux accidents. Par conséquent, le passage d'un traitement à l'autre consistera, avant tout, en une diminution progressive du médicament jusqu'alors absorbé.

En troisième lieu nous devons remarquer que la rapidité de destruction du D.P.H.S. dans l'organisme

est mal précisée et qu'il n'agit qu'après un certain temps d'accumulation.

PAGNIEZ estime que « plusieurs jours sont nécessaires pour que le patient réalise cette accumulation ». Donc il ne faudra pas attendre des résultats instantanés succédant à l'administration du D.P.H.S.

Ceci est une raison de plus de ne pas supprimer brutalement la médication en cours pour passer à celle par le D.P.H.S.

En prolongeant très longtemps la période de passage du barbiturique à l'hydantoïne, on est arrivé à proposer une association des deux corps et à concevoir un synergisme d'action entre eux. Ainsi des doses plus faibles pourraient être autorisées, une meilleure tolérance serait obtenue. Mais il y a plus ; il est normal de penser avec les Américains COHEN, SCHOWSTACK et MYERSON que deux médications agissant sur des origines différentes des crises puissent ajouter et compléter réciproquement leurs actions.

C'est d'ailleurs à leur association que tous les auteurs américains et anglais ont abouti lorsque le D.P.H.S., administré seul, ne suffisait pas. Parmi eux, nous avons retenu les conclusions citées par ROBINSON et OSGOOD, qui l'essayèrent sur des malades, soit ayant présenté des incidents d'intolérance survenus avec le D.P.H.S. seul ou avec le barbiturique seul, soit ne tirant aucun profit appréciable des doses élevées de ces produits. Ils concluent que dans ces cas le résultat est toujours plus effectif avec l'association qu'avec l'un quelconque des composants pris isolément.

L'Anglais WILLIAMS conseille également l'adjonction d'un autre anticonvulsivant lorsque la dose de 0 gr. 50 de D.P.H.S. n'a pas apporté de soulagement satisfaisant.

En France, LAIGNEL-LAVASTINE préconisa l'association pour réduire la dose de gardénal à 0,10 ou à 0,05 « et partant diminuer l'obnubilation ». Tous les Fran-

çais en ont éprouvé la valeur : MARCHAND, FAURE-BEAULIEU avec M^{me} POP, BAUDOIN, PAGNIEZ, LEREBOULLET, PLICHET.

DEVIC, LORAS et BOLLIVET proposent « de commencer immédiatement par la diphényl-hydantoïne, quitte en cas d'échec à lui associer des doses plus ou moins élevées de barbituriques ». Ces auteurs ajoutent que « chez les épileptiques réfractaires aux barbituriques, dans plus de la moitié des cas le succès est total, il y a presque toujours une amélioration très grande : les échecs totaux ne présentent pas plus de 5 % des cas ».

Nous croyons que le mieux est, en effet, de commencer toujours par traiter un malade neuf avec le D.P.H.S. seul, ou en cas d'un traitement antérieur par un barbiturique, d'arriver progressivement à sa suppression. Ce n'est qu'en cas d'échec de doses de D.P.H.S. de l'ordre de 0 gr. 50 à 0 gr. 60 que l'association s'imposera. La quantité de gardénal à ajouter sera d'abord de 0 gr. 05, qui sera portée si nécessaire à 0 gr. 10 ou à 0 gr. 15, mais ce dernier chiffre devra être considéré comme un maximum à ne pas dépasser.

C) MODE D'EMPLOI.

Etant donné l'alcalinité du D.P.H.S. et les nausées qui risqueraient de succéder à la transformation du pH gastrique, il est recommandé de répartir l'absorption du D.P.H.S. sur les repas et de bien prendre le comprimé au milieu du repas sans le sucer ni le croquer.

Si le malade présente habituellement des crises nocturnes, la prise doit être plus forte le soir et consister en l'absorption d'un comprimé de plus avant le coucher, avec des aliments.

Les nourrissons prendront les comprimés broyés dans un peu de lait.

CHAPITRE VI

Après avoir résumé les travaux parus tant en France qu'à l'étranger, nous allons exposer les observations de malades suivis, soit dans le service de M. FAURE-BEAULIEU, soit dans celui du Professeur GUILLAIN, soit dans celui de M. MARCHAND. Une observation provient de l'hôpital psychiatrique de la Chartreuse à Dijon, dirigé par M. LAUZIER. Une, enfin, nous a été fournie par le D^r ROBERT.

Voici d'abord l'essentiel de chacune d'elles :

Observation n° 1 :

Le remplacement du gardénal par la D.P.H. fait cesser l'hypersomnie, l'asthénie et permet une activité quasi normale.

Observation n° 2 :

Epilepsie bénigne, bien contrôlée par la D.P.H., qui est parfaitement supportée.

Observation n° 3 :

Les barbituriques contrôlaient les crises comitiales, mais la D.P.H. fait cesser les troubles de la mémoire.

Observation n° 4 :

Accidents comitiaux, surtout marqués par des absences, très améliorés par la D.P.H., mais la médication est sans action sur les algies céphaliques paroxysmiques.

Observation n° 5 :

Traitement d'un enfant par la combinaison Dihydant-Gardénal (Sulfarsénol).

Observation n° 6 :

Malade traité d'emblée par la D.P.H. qui procure tout de suite une amélioration, mais un complément de gardénal semble nécessaire pour obtenir la cessation des accidents.

Observation n° 7 :

Le D.P.H.S. ne semble pas suffisant pour contrôler les accidents, mais l'association avec le gardénal donne un état de bien-être qui disparaît dès que l'on reprend le gardénal seul.

Observation n° 8 :

La D.P.H. entraîne des accidents d'intolérance, la suppression brusque des barbituriques est mal supportée. Après tâtonnements et quelques nouveaux accidents d'intolérance, on arrive à équilibrer la malade avec 3 à 4 comprimés de Solantyl.

Observation n° 9 :

De tous les traitements essayés, c'est avec l'association Gardénal-Solantyl que les résultats sont les meilleurs.

Observation n° 10 :

Le gardénal ne contrôle pas les accidents comitiaux et obnubile le malade. La D.P.H. supprime les troubles, mais les laisse réapparaître brutalement. L'apparence de guérison est obtenue par l'association Solantyl-Gardénal, dans un cas d'épilepsie d'origine traumatique.

Observation n° 11 :

Suppression des accidents sous l'influence du

D.P.H.S. Les barbituriques n'avaient procuré qu'une faible amélioration. La D.P.H. a été moins bien supportée que le D.P.H.S. et s'est montrée moins active.

Observation n° 12 :

Les manifestations épileptiques ont résisté à toutes les thérapeutiques, mais c'est incontestablement l'association Solantyl-Gardénal qui a donné les meilleurs résultats.

Observation n° 13 :

Observation témoignant des avantages considérables au point de vue psychique du D.P.H.S. sur les barbituriques.

Observation n° 14 :

Malade qui a été traitée d'emblée par le D.P.H.S. pour son plus grand bénéfice.

Observation n° 15 :

Malade que le gardénal n'avait pas pu soulager complètement et qui, sous l'influence du D.P.H.S., est délivré de tout accident.

Observation n° 16 :

Il a fallu ici maintenir une petite dose de gardénal à côté du D.P.H.S. pour agir puissamment sur une épilepsie évoluant sur un fond d'imbécillité.

Observation n° 17 :

Suppression des crises convulsives et des équivalents avec conservation parfaite des facultés cérébrales supérieures grâce à D.P.H.S.

Observation n° 18 :

Le D.P.H.S. n'a pas amené la cessation complète

des accidents paroxystiques, mais a eu une action plus nette sur les équivalents; une telle constatation a été fréquemment signalée.

Observation n° 19 :

C'est notre plus beau cas. Nous avons pu le bien observer. Il montre comment il est possible par le D.P.H.S. de délivrer une malade de crises paroxystiques et d'équivalents, tout en lui procurant une vie sociale active et un état d'euphorie inconnu. Le passage entre les barbituriques et le D.P.H.S. a été réalisé d'une façon progressive sans incidents et il a été possible d'abandonner complètement les barbituriques.

OBSERVATION N° 1.

M. Ar., 16 ans, malade du Docteur FAURE-BEAULIEU.

Aucun antécédent intéressant sa comitialité n'est à signaler.

Sa première crise comitiale remonte à l'âge de 10 ans. Pendant les cinq années suivantes, le malade se plaint de céphalées, mais ne suit aucun traitement. En octobre 1942, crise paroxystique typique, qui est suivie rapidement d'un deuxième accident malgré la prise quotidienne de 0,05 g. de gardénal.

Novembre 1942, entrée dans le service du Docteur FAURE-BEAULIEU, où la dose de gardénal est doublée. On ne constate plus de manifestations de nature épileptique, mais le patient se plaint d'hypersomnie et d'asthénie.

Le gardénal est remplacé par trois comprimés de Dihydant¹. Le malade accuse une plus grande activité mais il oublie un jour à midi de prendre sa médication. Trois heures après il a une crise, qui ne se renouvelle pas grâce à la régularité de la thérapeutique.

Aucun signe d'intolérance.

OBSERVATION N° 2.

M^{lle} Bl... Madeleine, 22 ans. Service de M. FAURE-BEAULIEU.

Parmi les antécédents personnels ou familiaux de la malade nous n'avons noté que la nervosité particulière de son frère à rapprocher de l'affection qui nous intéresse.

La malade a eu sa première crise à 18 ans, le 25 janvier 1938 : crise typique de grand mal durant cinq minutes avec

(1) La DPH. a été administrée sous forme de DIHYDAN et le DPHS sous forme de SOLANTYL.

aura consistant en une sensation de spasme thoracique avec constriction, suivie de perte de connaissance et d'amnésie totale, pas de morsure de la langue ou d'émission involontaire d'urines. Une phase tonique précéda une phase clonique s'accompagnant de vomissements. De la céphalée et une certaine obnubilation avec abattement furent consécutives à la crise. Le médecin consulté ne faisant pas le diagnostic de mal comitial, aucun traitement ne fut entrepris.

Deux mois après, le 25 mars 1938, nouvelle crise typique. Le médecin demande un examen sérologique, le Kahn est positif, le Hecht et le Meinicke négatifs. Un traitement au Quimby et au Sufarsénol est institué. Un comprimé de Gardénal à 5 cg est conseillé en cas de nervosité. Le BW consécutif au traitement fut négatif. Pendant les deux ans de 1938 à 1940, les crises se répètent au rythme d'une crise tous les deux ou trois mois, avec une plus grande fréquence dans la huitaine qui suit les règles. Dès juin 1940, moment de l'exode, jusqu'en juin 1941, aucune crise malgré l'absence de traitement. En juin 1941, crise typique de Grand mal, qui détermine la malade à entrer au service de Monsieur FAURE-BEAULIEU. Elle y subit une P.L. qui permet de retirer un L.C.R. clair, avec 1 leucocyte par mm³: 10 cg d'albumine: benjoin 0000021000000000 T. BW = H8. CM = H8. Pandy négatif. Un examen sanguin fit constater un BW = H8 et un Hecht = H5 et 1° cg d'urée par litre. La ventriculographie pratiquée immédiatement après une crise ne montre rien d'anormal. Une encéphalographie indique un complexe atypique qui revient avec régularité pendant toute la durée de l'enregistrement. Ce tracé considéré comme positif est constant dans les épilepsies bénignes à crises rares, mais d'une positivité réduite comme étendue et comme amplitude.

Un nouveau tracé effectué treize jours après la crise, en période intercalaire, montre la disparition du complexe anormal. Dès l'entrée à la Salpêtrière on reprend le traitement antisyphilitique (Quimby et cyanure), et on administre deux comprimés de D.P.H. par jour; dès le 19 juin 1941,

aucune crise jusqu'au 14 février 1942, c'est-à-dire pendant huit mois consécutifs. Le 14 février, ébauche de crise débutant par une aura persistante, consistant en une angoisse avec constriction thoracique. Pas de perte de connaissance, tout symptôme disparaît en cinq minutes. A la suite de cette crise, on donne 3 comprimés de D.P.H.; pendant six mois, aucune crise. Au bout de ces six mois, on revient à 2 comprimés de D.P.H.

En somme, pendant plus d'un an, depuis novembre 1941, jusqu'à aujourd'hui 15 décembre 1942, on n'a constaté qu'une ébauche de crise, et le médicament a été bien supporté.

OBSERVATION N° 3.

M^{me} Mi..., 63 ans. Service de M. FAURE-BEAULIEU.

La recherche d'antécédents personnels ou familiaux, concernant l'affection épileptique de la malade, s'est avérée négative.

Depuis l'âge de 14 ans, la malade présentait des vertiges. Elle voyait tout tourner, puis bâillait ou pleurait, perdait l'équilibre sans perdre connaissance, et devait se cramponner pour ne pas tomber. Ces crises ne duraient pas cinq minutes. Elles étaient suivies d'une légère et courte fatigue. Parfois, plus rarement, elle éprouvait une constriction thoracique très angoissante qui cessait rapidement en trois ou quatre minutes et n'était pas suivie de fatigue. Ces crises se répétaient de une à trois fois par jour.

Pendant toute cette période, de 1920 à 1939, aucun traitement n'a été institué.

En 1939, au milieu de la nuit, pendant son sommeil, la malade présente une crise convulsive : elle pousse des cris rauques, a de l'écume aux lèvres, ne perd pas ses urines et ne se mord pas la langue. Obnubilée à son réveil, elle reprend vite son état normal, n'ayant aucun souvenir de sa crise.

T.A. = 10 1/2-7.

L'auscultation du cœur permet de percevoir un souffle diastolique dans le 5^e espace intercostal gauche. Une radiographie avec orthodiagramme cardiaque établit sans certitude l'existence d'un rétrécissement mitral. Il n'y a pas de signe de déficience cardiaque.

Les autres examens pratiqués n'ont révélé aucun symptôme anormal. Depuis sa première crise de 1939, traitement au gardénal, à la dose de 0 g. 10 à 0 g. 15. La malade éprouve moins de vertiges et moins d'angoisses. Aucune crise jusqu'en novembre 40, mais l'arrêt de son travail en provoque une. En octobre 1942, la diminution de la dose de gardénal à 1/2 comprimé entraîne une nouvelle crise pendant le sommeil avec morsure de la langue et courbature musculaire consécutive. Deux nouvelles crises, le 4 novembre et le 24 novembre 1942. C'est alors que M. FAURE-BEAULIEU est consulté à l'hospice de la Salpêtrière.

Soumise au traitement par la D.P.H. à la dose de 3 comprimés, la malade n'a pas eu de crises depuis. Elle a présenté une seule fois un vertige le 8 décembre 42: vertige intense s'accompagnant de nausée durant trois ou quatre minutes, qui la laisse très fatiguée. Elle continue actuellement (15 décembre 1942) ce traitement à 3 comprimés de Dihydan. Elle se plaint d'être agitée la nuit et de rêver beaucoup plus qu'avec le gardénal, mais elle dit avoir retrouvé sa mémoire. et se sent mieux que lorsqu'elle prenait du gardénal.

OBSERVATION N° 4.

M^{me} Ba..., 41 ans, Service du Docteur FAURE-BEAULIEU.

Nous n'avons trouvé aucun antécédent personnel ou familial se rattachant à l'épilepsie.

Dès l'âge de 18 ans, la malade accuse des troubles qu'elle dit d'origine cardiaque, se traduisant par des pertes de connaissance avec pâleur, de la dyspnée, des palpitations douloureuses, du refroidissement des extrémités. Ces syncopes

se terminent parfois par des vomissements et des pertes d'urine.

En 1941, vers l'âge de 40 ans, apparaissent des troubles de l'équilibre, des vertiges, qui se répètent assez fréquemment et s'accompagnent de troubles oculaires. Ces vertiges, qui n'entraînent jamais de chute, sont plus intenses depuis avril 1942.

On constate à l'entrée à l'hôpital une démarche incertaine avec latéropulsion à gauche, un signe de Romberg positif, avec chute lente, sans oscillations, d'une seule pièce en arrière.

La force musculaire est intacte. Les réflexes et la sensibilité sont normaux.

L'examen du fond de l'œil et l'examen labyrinthique ne montrent aucun signe pathologique. Léger tremblement palébral et légère trémulation linguale.

Le L.C.R. est normal de tension : 37-70.

T.A. = 13-7. A l'auscultation du cœur, rythme mitral.

La malade n'avait encore eu aucun traitement. Elle éprouvait alors des vertiges presque tous les jours, très exceptionnellement des crises de Grand mal, mais fréquemment, presque quotidiennement, elle ressentait durant quelques minutes ces violentes céphalées que nous avons décrites précédemment. Or, elle suit maintenant un traitement à la D.P.H. : elle prend 3 comprimés par jour de Dihydane. Ses vertiges se reproduisent moins souvent, à raison d'un tous les quinze jours; durant une minute. ils sont d'intensité plus faible que sans traitement. Malheureusement, elle a conservé ses algies céphaliques pénibles. Elle n'a éprouvé aucune intolérance à la D.P.H.

OBSERVATION N° 5.

M^{lle} Jo..., 9 ans 1/2. Service de M. FAURE-BEAULIEU.

La famille de la malade est composée de gens bien portants. L'enfant est née prématurément à sept mois et demi,

pesant 2 kg. 500. L'accouchement fut difficile et entraîna une déformation de la région temporale gauche.

Convulsions dans l'enfance. Tempérament chétif, trois ans de prévention.

Au préventorium, on ne peut préciser si elle eut des crises, mais elle urinait au lit. A son retour du préventorium. à 9 ans, elle fit une crise qui survint la nuit. Sa mère en fut témoin, elle déclara que la malade avait les yeux révoltés. présentait de la contracture. puis des convulsions. Elle ne se mordit pas la langue. La durée en fut d'une minute. Un médecin prescrivit du thyro-gardénal et du Luminal. Néanmoins. les crises se répétèrent à intervalle irrégulier de quinze jours à deux mois. Depuis 1942, l'Alepsal est ordonné sans avantages apparents. Emission nocturne d'urines. absences à un rythme de plusieurs le même jour. une fois par semaine.

Les examens pratiqués ne révèlent aucun symptôme digne d'intérêt. Dès novembre 1942, mise au traitement par le Dihydan, à 3 comprimés par jour, toujours bien tolérés. On y a joint un comprimé de gardénal le soir, ainsi qu'un traitement par le sulfarsénol. Depuis le début du traitement, c'est-à-dire depuis un mois. amélioration nette, mais les manifestations pathologiques d'absence quoique espacées n'ont pas disparu.

OBSERVATION N° 6.

M. Fo... Martial, 37 ans. Service du Docteur FAURE-BEAULIEU.

Le malade n'a aucun antécédent héréditaire ni personnel ayant un rapport avec son épilepsie.

Il a présenté quelques crises typiques de haut mal, et depuis douze ans, a des absences courtes, ne le gênant pas, mais très difficiles à dénombrer. Il présente en outre des troubles de la mémoire.

En avril 1942, il éprouva un malaise intense, sans perte de connaissance ni perte d'équilibre.

Les 10 et 18 juin, crise nocturne caractéristique du haut mal. Elle dure $1/4$ d'heure, puis le malade reprend conscience et éprouve de la céphalée. Il se rend cependant à son travail.

Le Docteur qu'il consulte lui prescrit 2 comprimés de Dihydan par jour qui entraînent de légères brûlures d'estomac.

Une nouvelle crise dans la nuit du 20 au 21 juillet 1942, identique aux précédentes, survenant pendant le sommeil avec perte des urines; morsure de la langue et céphalée consécutive motivent l'hospitalisation à la Salpêtrière (séjour de dix-sept jours). On donne 3 C. de Dihydan par jour. A la sortie, le traitement est modifié : 2 dihydan + 0 g. 10 de gardénal le soir. Aucune crise depuis cette époque jusqu'à aujourd'hui 15 décembre 1942, donc depuis cinq mois.

Le malade se trouve bien. Sa mémoire lui semble nettement meilleure qu'auparavant.

OBSERVATION N° 7.

Joseph Be..., 30 ans. Service du Docteur MARCHAND.

Le grand-père et la grand'mère paternels étaient cousins germains. Le père et la mère semblent normaux, mais de tempérament nerveux. Après les convulsions des premiers mois, le malade présente, de 18 mois à 6 ans, des crises signant une comitialité infantile. Ces crises cessèrent pour revenir à 20 ans au rythme d'une par mois; le tableau présenté était typique : chute entraînant parfois des blessures, écume aux lèvres, puis violentes secousses cloniques généralisées, et morsure de la langue, rare émission d'urine. Ces crises durent dix à vingt minutes et sont suivies d'une fatigue générale et de céphalée. Il y a amnésie totale de la crise. Elles se répètent tous les mois régulièrement à la même époque du mois. En outre, le malade présente des absences chaque jour avec une fréquence de trois à cinq absences par jour. Atteint d'automatisme ambulatoire, il lui arrive de parcourir plusieurs kilomètres ou d'accomplir

des actes, inconsciemment. Depuis l'âge de 22 ans il souffre de maux de tête violents qui ont diminué d'intensité depuis une trépanation pour sinusite frontale. On doit rattacher à ses excès de boisson des insomnies, des cauchemars où lui apparaissent des bêtes sauvages : tigres ou serpents. Il souffre de crampes des jambes, présente des pituites matinales.

Traité par 0 g. 20 de gardénal pendant un mois, il a trois crises et sept absences.

Soumis ensuite pendant un mois et demi à un traitement associant 3 comprimés de D.P.H.S. et 0 g. 10 de gardénal, il n'a aucune crise, ni aucune absence. Il se plaint d'avoir quelques secousses des membres supérieurs et de voir double après une lecture de quelques minutes. 4 comprimés de D.P.H.S., puis 5 comprimés, associés respectivement à 0 g. 10, puis 0 g. 5 de gardénal furent administrés pendant deux mois, pendant lesquels il n'a eu aucune crise ni aucune absence. Il se plaint toujours de quelques secousses dans les deux bras, de se sentir nerveux et d'éprouver une faiblesse des jambes qui le gêne pour se tenir debout.

De lui-même, il supprime toute thérapeutique pendant dix jours, au bout desquels il entra en crises. Après consultation, il reprend 3 comprimés de D.P.H.S. et 0,10 de gardénal pendant quinze jours. Il n'a alors eu ni crise ni absence.

Dans un but expérimental, on essaie un retour au Gardénal, ce qui entraîne une crise au bout de dix jours et le malade dit que la médication lui « coupe les jambes ».

OBSERVATION N° 8.

M^{lle} Fo..., 16 ans. Service du Docteur FAURE-BEAULIEU.

La malade ne présente aucun antécédent familial.

A l'âge de 1 an, elle eut des convulsions qui disparurent rapidement. A l'âge de 14 ans, en 1940, apparut la première crise. La malade constatait que son bras gauche se

raidissait, que ses doigts se contractaient, que son bras était rejeté en arrière de sa tête. Elle tombait en arrière en perdant connaissance, la crise durait dix minutes. Ensuite, elle était très fatiguée, présentait de la céphalée et une douleur de la langue. Jamais elle n'émit d'urine. Ces crises se répétaient irrégulièrement à quinze jours d'intervalle environ. En outre, au cours de la journée, elle constatait des mouvements involontaires du membre supérieur gauche qui, traités par le courant faradique, furent supprimés complètement. Ils ne faisaient pas partie du syndrome comitial.

Les examens ne montrèrent rien d'anormal.

Depuis l'âge de 14 ans, en 1940, la malade prenait 20 cg. de gardénal par jour et présentait une crise par mois environ; elle n'avait par conséquent qu'une très modeste amélioration.

Malgré une dose de 30 cg. de gardénal pro die, administrée en 1941, elle continua d'avoir la même fréquence de crises, c'est pourquoi un traitement par la D.P.H. lui fut essayé. Elle reçut 1 comprimé de Dihydan et 0 g. 10 de gardénal pendant deux mois et demi. Elle supportait assez mal la D.P.H., ce qui explique la faible dose qui lui fut donnée. Le nombre de crises atteignit la fréquence plus grande d'une tous les jours. Trois mois après le début de ce traitement, elle fut obligée de le cesser pour intolérance complète. En effet, pendant trois mois, elle présenta continuellement de petits mouvements nerveux, plus intenses à l'obscurité qu'à la lumière, et dont l'exacerbation se terminait par une crise. A la fin du troisième mois de ce traitement, en janvier 1942, elle éprouva des troubles psychiques. Ainsi, si elle écrivait, au bout de quelques lignes, la taille de ses lettres était si inégale qu'elle devait cesser. Obnubilée, elle perdit par moment la notion exacte d'espace; ainsi elle descendait du trottoir avant d'être au bord; croyait être sur le trottoir alors qu'elle était sur la chaussée; voyait quelqu'un, lui disait bonjour et s'apercevait ensuite qu'elle s'était trompée de personne. A cela s'ajouta une éruption cutanée généralisée, rouge, avec pru-

rit intense, d'érythème toxique. Pendant une quinzaine de jours, elle reprit du gardénal à 0 g. 30 par jour. Tous les symptômes toxiques disparurent, mais ses crises continuèrent à apparaître. Alors, on lui fit prendre du D.P.H.S. (Solantyl), 4 comprimés par jour et on lui fit cesser le gardénal. Cette suppression brusque du barbiturique amena un retour des crises, précédé d'une multitude de mouvements involontaires allant jusqu'à ce qu'on pourrait appeler des ébauches de crises. La malade ne pouvait plus se lever ni pour faire sa toilette, ni pour manger, cassant tout ce qu'elle tenait en le laissant choir. Elle sentait elle-même l'imminence des crises; d'autre part, l'absorption soudaine d'une forte dose de D.P.H.S., par son organisme inadapté, entraîna quelques troubles d'intolérance caractérisés par de la diplopie et du tremblement. La dose de Solantyl fut abaissée à 2 comprimés par jour. Les crises cessent ainsi que les troubles d'intolérance; il subsiste seulement quelques secousses involontaires des bras, qui cessent lorsqu'on en ordonne 3 comprimés. A l'approche des règles, les mouvements nerveux réapparaissent, il est conseillé de prendre pendant cette période seulement 4 comprimés de Solantyl. Depuis onze mois, aucune crise; les mouvements nerveux n'existent plus depuis quatre mois.

Devant la tendance à présenter des mouvements involontaires des membres supérieurs sans rapport avec sa comitialité, on fait, de temps en temps, une séance de courant faradique.

OBSERVATION N° 9.

M^{me} Raymonde Go..., 31 ans. Service du Docteur MARCHAND.

Le début de ses accidents remonte à l'âge de 26 ans. La malade perdait connaissance, ne tombait pas et présentait une contracture généralisée. Elle ne se mordait pas la langue, ne perdait pas ses urines, mais une salive mousseuse sortait de sa bouche. Cette crise durait une minute et sur-

venait plusieurs fois par semaine, irrégulièrement, parfois coup sur coup.

L'auscultation du cœur révèle une insuffisance mitrale, confirmée par une radiographie où l'on voit un cœur augmenté de volume. On note une congestion des bases.

Depuis l'âge de 26 ans, et pendant cinq ans, la malade fut traitée par le Nésal, le Rutonal, le Gardénal. En prenant trois mesures de Nésal, elle avait plusieurs crises par mois.

De juillet 1940 à mai 1941 (neuf mois et demi), elle prit régulièrement 15 cg. de gardénal associés à 1 gr. de bromure de potassium. La fréquence d'apparition des crises augmenta régulièrement. Elle eut d'abord pendant les quatre premiers mois 2 à 3 crises par mois, accompagnées de gestes automatiques et de paroles inconscientes. Au bout de quatre mois, elle présenta 2 à 3 crises par semaine; puis au bout de huit mois, elles devinrent quotidiennes. Le gardénal paraissant ne plus agir, on lui substitua du D.P.H.S. à la dose de 3 comprimés, tout en conservant 0 g. 10 de gardénal associés. Le premier mois de ce traitement, elle eut 3 crises. On lui donna alors 4 comprimés de D.P.H.S. et 0 g. 05 de gardénal pendant un mois au cours duquel elle ne subit que deux crises. Un essai de traitement à la dose de 5 comprimés de D.P.H.S., pendant un mois, laissa 4 crises. Un retour au traitement par le gardénal fut alors essayé, à la dose de 15 cg.; ce qui entraîna, en trois semaines, 9 absences avec tendance à la rétropulsion sans chute. Un traitement par la D.P.H. (3 comprimés de Dihydan) par jour et 0 g. 15 de gardénal, observé pendant deux mois, laisse 29 crises de une à deux minutes pendant ce laps de temps.

OBSERVATION N° 10.

Ho... Gabriel, 35 ans. Service du Docteur FAURE-BEAULIEU.

Nous n'avons trouvé aucun antécédent en relation avec son affection actuelle.

Il y a douze ans, en 1930, le malade fut victime d'un accident d'aviation et présenta une fracture pariétale gauche (il en reste une cicatrice et une dépression osseuse), et il est demeuré huit jours sans connaissance. Après ce temps, il présente une aphasie totale motrice et sensorielle, doublée d'une surdité verbale, qui disparurent.

Plus tard apparurent des malaises qui se reproduisirent régulièrement tous les mois et se répétèrent alors par série plusieurs fois le même jour. Puis, ces séries de malaises se firent de plus en plus fréquentes pendant une dizaine d'années.

En 1933, le malade présenta une première crise de Grand mal sans retour jusqu'en 1940, où il en éprouva une typique, avec aura à début brusque. Cette aura fut accompagnée de perte de connaissance, et le malade tomba brutalement. Il ne garda aucun souvenir de cet accident. Les crises se répétèrent ensuite une fois tous les un ou deux mois : 1 crise les 3 et 14 avril 1941; 2 crises le 5 mai; 4 crises les 3 et 4 juillet; 6 crises les 7 et 8 septembre. Ces dernières furent plus courtes et moins violentes, sans perte d'urines ni morsures de la langue.

A l'examen, il n'y a rien à signaler, sauf toutefois la vivacité des réflexes aux membres supérieurs et inférieurs.

Le 23 mai 1941, début d'un traitement avec 0 g. 20 de gardénal qui supprima ses crises. Au bout d'un mois, la dose est portée à 0 g. 10, parce que le malade accuse le gardénal de lui faire perdre la mémoire. Devant l'augmentation des crises, on revient à 0 g. 20 de gardénal, ce qui n'empêche pas 6 crises les 7 septembre et 3 novembre 1941; crises typiques, avec perte de connaissance.

Alors, on commence un traitement par la D.P.H. à la dose de 3 comprimés associés à 0 g. 10 de gardénal pro die. Les trois premiers mois de ce traitement furent libres de crises. Mais de août à septembre 1942, malgré une augmentation de la dose de D.P.H., 7 crises, avec pendant huit jours des épisodes psychiques d'angoisse avec peur de mourir. Depuis cette période d'anxiété succédant à une série de crises de Grand mal, on donne du Solantyl, soit depuis

le 5 octobre 1942, à raison de 4 solantyl et de 1 gardénal à 0 g. 10 par jour : aucun incident de quelque ordre que ce soit à signaler. Il n'a plus eu de crises.

OBSERVATION N° 11.

M^{lle} Ch... Yvonne, 25 ans. Observation du Professeur GUILLAIN.

La malade et sa famille ne présentaient aucun antécédent ayant quelque rapport avec l'épilepsie.

Elle entra en crise pour la première fois en 1938, à 21 ans, crise sans perte de connaissance, avec mouvements cloniques, sans morsure de langue, sans perte d'urine. Très espacées jusqu'à la guerre, ses crises devinrent plus fréquentes depuis. En juillet 1940, elle présenta plusieurs crises par jour dont elle pressentait l'arrivée. Elle se jetait en arrière, tombait sans jamais se blesser et ne perdait pas connaissance. Elle ne se mordait pas la langue et ne perdait pas ses urines. La crise se terminait par un éclat de rire. En examinant la malade, nous constatons une hémiplegie congénitale gauche. La malade présentait du step-page à gauche, une diminution de sa force musculaire à gauche, ainsi qu'une légère atrophie du membre inférieur gauche, un syndrome de Babinski à gauche. Aux membres supérieurs, le réflexe radial gauche était aboli. La sensibilité était normale.

Les autres examens ne montrèrent rien à signaler.

Le nombre des crises ayant été noté jour par jour dans le service pendant chaque période où la malade était hospitalisée, nous constatons qu'à la dose de gardénal de 0 g. 10 elle présenta, pendant les mois de juin et juillet 1940, une moyenne de trois crises par jour. Certains jours, elle en éprouvait six ou sept. (Il en fut noté quelques-unes de particulièrement violentes.) Au mois de décembre 1941, elle fut soumise au traitement par le Rutonal pendant quinze jours : elle présenta une moyenne de 19 crises par

jour, ce qui suscita un changement de traitement. On ordonna 3 comprimés de Solantyl pendant dix jours. Le nombre des crises s'abaisse de 17 à 12, puis 7, 9, 10, 10, 9 crises. La médication est bien supportée, ce qui détermine à administrer 4 comprimés. Le nombre des crises fut de 5, 3, 1, 1 crises. Du 2 au 24 janvier 1942, aucune crise. Les 25, 26, 27 janvier 1942, par comparaison, il fut prescrit la même dose, c'est-à-dire 4 comprimés par jour, de D.P.H. On enregistre respectivement 12 crises, 16 crises et 13 crises. Dès le 28 janvier, on reprend le Solantyl à la dose de 3 comprimés par jour et on constate 4 crises. Puis les accidents sont irréguliers et s'échelonnent sur huit jours par mois à raison de 2 crises par jour. En conséquence, la dose qui avait paru idoine en janvier 1942, à savoir, 4 comprimés par jour de Solantyl, est rétablie le 16 mars. Les 16 et 17 mars, une crise, et depuis, jusqu'au 21 mai, date à laquelle la malade quitte le service, elle n'en a plus eu une seule. Elle est rentrée le 27 mai en présentant à nouveau des crises qui laissaient supposer qu'elle n'avait pas suivi son traitement. Une fois dans le service, les prises médicamenteuses sont contrôlées, le 27 mai deux crises; le 28, deux crises; le 29, une crise. Plus de crises par la suite jusqu'à sa sortie du service.

Chez cette malade, le gardénal et le rutonal s'avérèrent nettement insuffisants. L'absorption de 3 comprimés de Solantyl par jour a diminué les crises; celle de 4 comprimés les supprima totalement, en étant parfaitement tolérée. La prescription de 4 comprimés par jour de dihydan, essayé pendant trois jours, s'accompagna de la production de 41 crises pendant ces trois jours, après lesquels il fut supprimé pour revenir au Solantyl.

OBSERVATION N° 12.

M. Ve... Joseph, 58 ans. Service du Docteur MARCHAND.

La recherche des antécédents héréditaires, collatéraux ou personnels, n'a pas permis de découvrir un fait digne d'in-

térêt. Il serait possible cependant que nous soyons en présence d'une épilepsie symptomatique de paralysie générale.

Les premiers accidents sont survenus en 1936 et se sont répétés jusqu'en 1939, analogues à eux-mêmes, environ une fois tous les quinze jours. C'étaient, soit des absences avec pâleur, perte de connaissance, confusion mentale, sans chute, durant vingt minutes à une demi-heure, soit quelques accès de désorientation.

Depuis 1939, se reproduisirent quelquefois des crises caractérisées par des mouvements violents d'extension avec raideur, apparaissant brusquement. Le malade était pâle et perdait connaissance. Il présentait quelquefois une aura: il ne se mordait pas la langue et ne perdait pas ses urines.

Au milieu de 1940 apparut une grande crise convulsive nocturne avec raideur, puis mouvements cloniques, morsure de langue et urination. Immédiatement après la première, se répétèrent plusieurs autres crises séparées par une phase stertoreuse.

L'examen du malade permit de noter des réflexes vifs, des pupilles en myosis très marqué réagissant très mal à la lumière, une trémulation fibrillaire de la langue, du tremblement des mains, mais pas de dysarthrie aux mots d'épreuve.

P.L. négative. Fond d'œil normal. Radio du crâne : rien à signaler. Le malade n'avait eu aucun traitement avant de consulter un médecin, le 4 novembre 1940; il fut soumis à l'action de 0 g. 20 de gardénal pendant quatre mois. Il éprouva, pendant ce laps de temps, deux crises, une absence et 7 malaises. Ayant baissé sa dose de gardénal à 0,10 g., il eut le lendemain 2 crises. Un traitement par la D.P.H. (Dihydan), à raison de 3 comprimés pro die, fut interrompu au bout d'un mois. Le malade était surexcité et faisait des bonds pendant son sommeil. En outre, il avait eu une crise et deux absences. Sa crise avait été si forte que le médecin lui prescrivit un retour à 0 g. 20 de gardénal. Le malade garda son traitement à 0 g. 20 de gardénal pendant deux mois. Il éprouva 5 crises et 5 absences. C'est

alors qu'on établit un traitement au Solantyl : 3 comprimés, puis 4, associés à 0 g. 10, puis 0 g. 5 de gardénal. Pendant ces deux mois, pas une seule crise et état euphorique, malgré quelques fatigues passagères. Pour essayer, le malade est remis trois mois au Dihydan, à la dose de 4 comprimés. Pendant ces trois mois il présenta 3 absences survenues le même jour; deux crises et plusieurs absences un autre jour, ainsi que plusieurs malaises avec du tremblement. Pendant ce même temps, il devient de plus en plus irritable et surexcité, comme lors du premier essai de traitement par la D.P.H. On fait un retour au gardénal à la dose de 0 g. 30. Le malade se plaint d'être moins lucide qu'avec l'Hydantoïne. On recommence après deux semaines un traitement par le dihydan à la dose de 4 comprimés par jour. En cinq mois, 4 crises et 3 malaises. On revient au D.P.H.S. : du 27 mai 1942 à aujourd'hui, 21 décembre 1942, le malade reçoit 4 comprimés de Solantyl. Il est moins énervé, moins irritable qu'avec la D.P.H. Cependant, il présenta 8 crises, grandes et petites, 6 absences, 4 malaises. 1 crise d'amnésie qui lui dura deux heures et 1 crise d'automatisme ambulateur.

Le cas de ce malade est embarrassant. Aucun des trois produits essayés : barbituriques, D.P.H. et D.P.H.S. ne réussit à faire cesser, ni les crises, ni les autres accidents comitiaux. Néanmoins, les trois produits agissent favorablement en diminuant la fréquence d'apparition. Pris isolément, ils se sont montrés d'efficacité à peu près égale. Un fait est remarquable, c'est la lucidité d'esprit due au traitement hydantoïnique, quiousse le malade à quitter les barbituriques. Le dihydan fut, à la longue, mal supporté, agitant et excitant le malade, alors que le Solantyl ne s'accompagna d'aucun incident d'intolérance.

Le seul traitement qui fut suivi d'un succès complet fut l'administration de 4 comprimés de Solantyl, associés à 0 g. 05 de gardénal. Pendant les deux mois où cette thérapeutique d'association lui fut appliquée, le malade n'éprouva aucune manifestation épileptique.

OBSERVATION N° 13.

M. Bl..., 50 ans.

Aucun antécédent héréditaire ou personnel digne d'intérêt ne fut relevé.

Les examens pratiqués ne montrèrent rien d'anormal.

Quelque temps après un bombardement où il fut enseveli, il eut, à 24 ans, une première crise qui fut une crise de Grand mal complète, mais légère. Il présenta ensuite irrégulièrement une fois par mois une crise analogue. Les crises étaient d'autant plus fréquentes qu'il menait une vie plus irrégulière et buvait.

Soumis au traitement par le gardénal pendant quinze ans, jusqu'à il y a trois mois, à la dose de 0 g. 10 par jour, il avait, de temps en temps, une crise en rapport avec un arrêt de son traitement. Mais le gardénal lui donnait des absences de mémoire qui le gênaient énormément, le rendait somnolent et l'alourdissait péniblement. Il faisait des cauchemars dont il gardait l'impression vague, mais sa mémoire défaillante ne lui en laissait pas le souvenir précis. Vif, actif, industriel dans son état normal, il devenait avec le barbiturique inerte, alourdi et paresseux. C'était cet état qui lui faisait interrompre son traitement pour goûter à nouveau l'activité normale.

Depuis trois mois, il prend du D.P.H.S., 2 comprimés par jour. Sa mémoire est bien revenue, il n'a plus de somnolence et présente une grande légèreté d'esprit. Ses nuits sont plus calmes; il fait encore quelques rêves, mais sa mémoire alerte les fixe en détail. Il n'a pas eu de crise et supporte parfaitement son médicament.

OBSERVATION N° 14.

M^{me} Bo..., 54 ans. Service du Docteur FAURE-BEAULIEU.

La malade ne présente aucun antécédent familial.

A.P. Elle aurait eu à 9 mois des convulsions sur lesquelles on ne peut avoir aucune précision.

Il y a six ans, en 1936, à l'âge de 48 ans, après sa ménopause, elle présenta des troubles vasculaires des mains après lesquels elle perdait connaissance pendant quelques minutes. Ces crises se reproduisaient tous les six mois. Depuis trois ans, elle n'avait plus eu de crises.

En 1942, ses crises réapparurent au rythme de 1 crise par mois. Après 3 crises en trois mois, la malade vint consulter au service de M. le Docteur FAURE-BEAULIEU. Elle se plaignait alors d'une grande émotivité, de céphalées et de bourdonnements d'oreilles.

Tous les examens ont révélé des appareils normaux.

La malade reçut du D.P.H.S. à raison de 2 comprimés de 0 g. 10 par jour depuis le 21 mars 1942. Elle n'a pas eu une seule crise en 8 mois 1/2, jusqu'au 6 décembre 1942, date à laquelle elle en a éprouvé une nocturne, avec morsure de la langue et contractures probablement peu intenses, car son mari couchant dans le même lit, ne s'en est pas aperçu. Elle n'a pas perdu d'urines et a éprouvé une céphalée légère persistante après la crise. Nous lui avons conseillé de prendre 0 g. 30 de D.P.H.S. par jour. Elle supporte en effet parfaitement ce médicament qui ne lui a causé aucun trouble digestif ni aucun incident d'intolérance. Depuis cette date, elle n'a plus eu de crise.

OBSERVATION N° 15.

M. Ch..., 20 ans. (Docteur MARCHAND.)

Le père du malade a été réformé et pensionné pour crises épileptiformes. Il est probablement éthylique ainsi que sa mère.

Né à terme, développement normal, n'a pas eu de convulsions dans l'enfance ni de maladie intéressant son affection.

Le malade a eu sa première crise à l'âge de 14 ans. Elle

a débuté par une sensation analogue à une secousse électrique. Il fit une chute et eut des convulsions. Depuis cette époque, pendant six ans, il a présenté cinq ou six crises par an. Ses crises commençaient sans aura, il tombait et perdait connaissance. Quelquefois il se mordait la langue et émettait des urines. Il éprouvait une céphalée consécutive. Il s'est quelquefois blessé dans ses chutes. Venu consulter le 24 février 1942, il a déclaré présenter des absences depuis un an, surtout un à deux jours avant les crises, mais pas avant chacune. Il lui arrivait de présenter cinq à six crises dans la même journée pendant un ou deux jours consécutifs. Les crises étaient quelquefois nocturnes. Il n'a pas de troubles du caractère. Interné pendant deux ans et demi, le malade est sorti de l'asile en décembre 1941. Il y fut traité par le gardénal. Depuis sa sortie, il y a environ deux mois et demi, il a eu sept crises. C'étaient bien des crises de Grand mal avec chute vers la droite, avec apparition d'écume aux lèvres et avec paroxysme convulsif très intense d'une durée de dix minutes.

Aucun des examens pratiqués n'a permis de découvrir un symptôme ayant un rapport avec l'affection comitiale.

Dès février 1942, le malade reçut 20 cg. de gardénal. Il avait eu une crise lorsqu'il revint, un mois après. Le mois suivant, il fit cinq crises en deux jours, qui motivèrent un essai de traitement par le D.P.H.S. Pendant les deux mois qui suivirent, jusqu'au début de juin, il n'eut pas une seule crise. Il prenait alors trois comprimés de D.P.H.S., et 5 cg. de gardénal par jour. Vers la fin du mois de juin, ayant eu une crise, il reçut 4 comprimés de Solantyl, et le gardénal lui fut supprimé.

Un mois après, il entra en crise et se fractura trois doigts en tombant. Le traitement n'est cependant pas modifié (4 comprimés de D.P.H.S.), aucune crise jusqu'au milieu de novembre 1942, c'est-à-dire pendant près de quatre mois. Le 11 novembre, après cessation du Solantyl depuis cinq ou six jours, deux crises nocturnes.

Lorsque le malade vint consulter, nous avons fait reprendre 4 comprimés de Solantyl par jour.

4 comprimés de D.P.H.S. réussissent donc parfaitement en supprimant tous les accidents comitiaux. Cette dose est très bien supportée.

OBSERVATION N° 16.

M^{lle} Marie-Louise Gr.... 28 ans. Service du Docteur LAUZIER.

Malade envoyée à l'Asile Psychiatrique de Dijon pour troubles mentaux et crises comitiales.

A l'examen on remarque une démarche sautillante sur la jambe droite et des oreilles petites de dégénérée.

Les réflexes tendineux sont vifs et les réflexes pupillaires normaux.

La malade est une illettrée et a tout à fait l'aspect d'une débile mentale. C'est, en somme, une épilepsie évoluant sur un fond d'imbécillité.

Pendant les quinze premiers jours de son internement, elle présente une crise convulsive par jour en moyenne, puis elle est mise au traitement par le gardénal. Du 3 avril au 20 novembre 1942 elle reçoit 0 g. 20, puis 0 g. 30 de gardénal. et présente pendant ces sept mois et demi une moyenne de 15 crises par mois. On donne du D.P.H.S. à la dose de 2 comprimés par jour, et on diminue le gardénal à 1 comprimé. Les crises passent à 2 dès le premier mois de ce traitement. En conclusion. nous avons noté une grande diminution du nombre des crises coïncidant avec l'institution du traitement par le D.P.H.S., mais une faible dose de gardénal a été maintenue.

OBSERVATION N° 17.

M^{me} Sa..., 37 ans. Service du Docteur FAURE-BEAULIEU.

Nous n'avons trouvé aucun antécédent personnel ou familial ayant quelque rapport avec son affection.

La première crise est survenue en 1930, à 24 ans. Son mari en fut témoin. Elle eut lieu la nuit. Ce fut une crise violente de Grand mal avec morsure de la langue, contraction et phase clonique, sans émission d'urine. Aucune crise jusqu'en 1939, aucun médicament. En 1939, nouvelle crise de Grand mal, typique. On donne 3 comprimés de gardénal à 0 g. 10 par jour, ce qui entraîne une diminution de la mémoire et de l'intelligence. Le traitement est suivi pendant quatre à cinq mois, jusqu'en mai 1940, où on constate une quatrième grossesse. Aucune crise pendant la grossesse jusqu'à l'accouchement, mais deux jours après une crise débute par une aura caractérisée par une angoisse, une hyperhémie céphalique, un cri; il y a morsure de la langue. Une grande fatigue s'ensuit. N'ayant pas pris de médicament, la malade entra à nouveau en crise de grand mal une semaine après; ensuite, la fréquence des crises augmente et le rythme est de une par mois environ, de 1941 à 1942. Quelquefois, elles ont lieu le jour, avec tantôt une aura angoissante permettant au sujet de s'asseoir, tantôt sans aura; ce qui entraîne deux blessures à l'arcade sourcilière et une au front. Le 7 avril 1942, hospitalisation au service du Docteur FAURE-BEAULIEU, d'emblée 3 comprimés par jour de Solantyl sont prescrits. Aucune crise pendant quatre mois jusqu'en août 1942. Dès juillet, on diminue la dose à 0 g. 20 par jour. Alors, en août 1942, les crises réapparaissent deux jours de suite: crises rattachées à la très grande chaleur et à une émotion. La dose médicamenteuse est répartie à 3 comprimés par jour et aucune crise n'a été constatée jusqu'à maintenant. 15 décembre 1942.

Donc, depuis cinq mois, aucune crise, ni aucune absence.

La malade déclare d'elle-même présenter une grande lucidité d'esprit, ainsi qu'une vivacité accrue. Elle n'est pas obnubilée et se sent beaucoup moins fatiguée que lorsqu'elle n'a pas son médicament. Elle n'a jamais présenté aucune intolérance.

Par conséquent, trois comprimés de Solantyl parfaitement tolérés suffisent à supprimer totalement crises et absences et confèrent à la malade une lucidité et un bien-

être qu'elle ne connaissait ni sans médication, ni avec le gardénal qui l'obnubilait et la fatiguait.

OBSERVATION N° 18.

M^{lle} Rav..., 32 ans. Service du Docteur MARCHAND.

Les antécédents familiaux de la malade sont sans intérêt pour notre étude. Dans les antécédents personnels, nous trouvons des convulsions en bas âge, une typhoïde à 6 ans et une atteinte de chorée à 12 ans et à 15 ans.

L'affection comitiale débuta, il y a 4 ans, par une crise nocturne avec convulsions, sans morsure de langue. Les crises se répétaient tous les deux mois. Depuis deux ans, elles survenaient aussi le jour avec chute et convulsions. La malade présentait fréquemment, pendant quelques secondes, des absences qui entraînaient un arrêt des mouvements et de la parole. Elle reprenait la conversation normalement aussitôt après, mais le timbre de sa voix était changé.

Il y a trois mois environ, des crises gastriques et des douleurs épigastriques à début et à disparition brusques, d'une durée de dix minutes à un quart d'heure firent leur apparition, se renouvelant à la fréquence de trois par semaine, prenant la malade à n'importe quel moment de la journée ou de la nuit et lui faisant perdre connaissance.

Tout d'abord, la malade reçut du gardénal, 0 gr. 10 par jour et elle se plaignit de somnolence, sans que la fréquence de ses accidents ait diminué. Puis elle suivit un traitement antisyphilitique par le bismuth et le Stovarsol. Enfin, l'Alepsal fut essayé et régulièrement absorbé; la dose fut portée jusqu'à 30 centigrammes par jour, sans apporter de résultat appréciable. Pendant dix mois consécutifs, on essaya du belladénal à la dose de trois comprimés par jour, associé à 2 gr. de tartrate borico-potassique. A la fin de ce laps de temps, les absences devenaient journalières et les crises douloureuses de la région épigastrique firent leur apparition à la fréquence de trois par se-

maine. C'est alors que l'on essaya un traitement par le D.P.H.S. La malade reçut trois comprimés de Solantyl et un comprimé de Gardénal. Quelques jours après, la crise douloureuse qu'elle éprouva ne s'accompagna pas de perte de connaissance.

Le même traitement fut poursuivi. Quinze jours plus tard, le 6 novembre 1942, elle présenta deux crises stomacales qui ne s'accompagnèrent pas non plus de perte de conscience. Depuis le 8 novembre, elle ne prend plus de Gardénal, mais seulement trois comprimés de Solantyl. En un peu plus d'un mois, à la date du 14 décembre 1942, la malade n'a eu qu'un malaise sans perte de conscience.

Le traitement par le D.P.H.S., en évitant la perte de connaissance, a donc supprimé le caractère important de comitialité des symptômes à localisation gastrique, et d'autre part, les absences qui, en dernier lieu, avant le traitement par le Solantyl, étaient devenues journalières, ne sont plus apparues qu'une fois.

En conclusion, l'état de cette malade sur qui le tartrate borico-potassique et les barbituriques n'agissaient pas, est considérablement amélioré par le D.P.H.S.

OBSERVATION N° 19.

M^{me} N..., 49 ans. Malade du Docteur ROBERT.

Voici une longue et impressionnante histoire de comitialité qui occupe vingt années de la vie de la malade et comporte par période 6 à 8 crises par jour.

Cette histoire prend d'ailleurs son origine dans les antécédents héréditaires de la malade : le père, très âgé, avait 55 ans à sa naissance, la mère était épileptique, une sœur avait été internée à Villejuif à la suite d'une infection puerpérale, un frère longtemps obsédé par des épisodes de la guerre de 1914 était mort d'une maladie nerveuse; un autre frère, irritable, impulsif, coléreux, était « difficile à vivre ».

Notre malade a aujourd'hui 49 ans. Jusqu'à l'âge de 28 ans, elle a conservé une excellente santé et il est curieux de constater l'absence de tout phénomène pathologique dans l'enfance et l'apparition brusque de la maladie sans cause déterminante.

Les seuls faits étiologiques constatés sont purement occasionnels et d'ailleurs bien classiques : une période de cons-tipation, l'approche des règles, les émotions, les repos. Ils influent sur la densité des crises qui se reproduisent à la cadence de 6 à 8 par jour en moyenne. Chacun de ces acci-dents se reproduit selon le même schéma.

L'aura est très brève et pourtant riche de symptômes sensoriels et psychiques. La malade ressent une pesanteur abdominale très vive dans l'hypochondre gauche. Cela res-semble à une colique pénible avec besoin d'aller à la selle. Le malaise prend ensuite en quelques secondes un carac-tère psychique indéfinissable et la malade éprouve la crainte et l'angoisse. Elle voit les objets alentour sous un aspect irréel, puis les visions d'hier, celles des jours précédents, et enfin le « déjà vu » obsédant. Elle a peur et veut s'échan-per.

En fait, pour qui l'observe, elle est incapable de tout mouvement. Elle pâlit subitement, fixe son regard, arrête son geste et laisse tomber l'objet qu'elle tient. Elle perd connaissance, mais ne tombe pas.

Puis, dans une deuxième phase, la pâleur fait place à une teinte violacée, les nauphières battent, le front se con-tracte violemment, les membres supérieurs s'agitent non pas d'une façon désordonnée, mais en ébauchant un geste d'anneau. La signification de ce geste semble confirmée par quelques monosyllabes plus ou moins incohérentes et pour-rait tenter le psychanalyste. Cependant, les crises ont la marque de la comitativité : elles sont brusques, inopinées, amnésiques et laissent même parfois un état confusionnel passager. Comme pour confirmer leur nature comitiale, de temps en temps apparaît une grande crise convulsive gé-néralisée, tonique puis clonique avec morsure de la langue et incontinence sphinctérienne. Par contre, des équivalents

plus frustes ont été remarqués : à certains moments, une absence de une à deux secondes accompagnée d'une plainte; à d'autres instants, une agraphie passagère; enfin, cette curieuse impulsion à ramasser les poussières du plancher avec une minutie anxieuse.

Au total, depuis 20 ans, 6 accidents par jour! Avec la nécessité de vivre dans un milieu peu compréhensif et pas toujours bienveillant, qui demande des explications, des excuses et parfois des justifications.

On conçoit les répercussions que cette maladie a pu avoir sur le fond mental de tristesse, d'anxiété, de mélancolie. Elle a même singulièrement attaqué l'état général. L'asthénie, l'anorexie et la pâleur accompagnent un amaigrissement de plus de 10 kilos.

L'examen clinique, pratiqué à plusieurs reprises, n'a jamais apporté un signe objectif. Tous les viscères ont été explorés, poumons, cœur, circulation et en particulier le tube digestif que la malade incrimine avec insistance à cause de l'aura entéralgique qui prélude aux crises. De ce dernier point de vue, on doit reconnaître qu'il existe une colite muco-membraneuse modérée avec constipation.

L'examen neurologique lui-même n'a eu aucun résultat. Il n'y avait aucune modification des réflexes, aucune lésion pyramidale ou extra-pyramidale, aucun signe d'infection chronique du système nerveux. (Il n'a été fait ni ponction lombaire ni examen du sang.) Au cours des crises, nous n'avons pas trouvé de signes d'irritation pyramidale (pas de Babinski, pas de clonus).

De nombreux traitements se sont naturellement succédé pendant ces nombreuses années. Au début de l'évolution, une mixture à base de teintures de belladone et de valériane, prescrite au moment d'une amélioration, en reçut tout le mérite, mais lors de la rechute elle se montrait inefficace.

Depuis trois ans, nous suivons la malade et à cette date nous avons inauguré un traitement par le gardénal qui n'avait pas encore été prescrit. Nous avons observé, sous l'influence de 4 comprimés de 0,05 cgr., un espacement des

crises dont le nombre diminuait à deux ou trois par jour pendant un mois puis, peu à peu réaugmentait pour se fixer au chiffre de quatre par jour. Cette légère amélioration avait en contrepartie une perte d'activité et de lucidité. L'angoisse était moins vive mais plus tenace; la malade se sentait dépersonnalisée. La mémoire était affaiblie et les absences qui suivaient les crises, très prolongées.

Après le gardénal, le bromure fut institué (1 à 2 gr. par jour de bromure de potassium). Ce traitement eut moins d'effet que le précédent sur les crises comitiales. La mémoire était encore plus défaillante. Par contre, l'angoisse diminuait et la malade se sentait moins atteinte dans sa personnalité psychique.

Une série d'injections d'acécoline fut faite sans résultat. De même un traitement prolongé de folliculine et d'extrait de corps jaune dans la période où les règles disparaissaient.

Un retour au traitement gardénalique ramenait à nouveau cette torpeur angoissée déjà éprouvée. Une association au sulfate de phénédrine fut alors prescrite dans le but de dissiper ces malaises. Le résultat fut incomplet.

Le pyramidon utilisé comme vaso-dilatateur cérébral et la cure de restriction hydrique ne donnèrent aucun résultat.

Le gardénal avait été le moins mauvais des médicaments. De guerre lasse, il fut réutilisé pendant de longs mois à 0,15 cgr. par jour.

Le 10 décembre 1940, le diphényl-hydantoïmate de soude dont nous espérions de bons résultats, est substitué au traitement barbiturique. La transition est rapide. Tous les deux jours une dose de 0,05 cgr. de gardénal est remplacée par un comprimé de 0,10 cgr. d'hydantoïne.

Au quatrième jour du traitement nouveau, la malade recevait donc 0,30 cgr. d'hydantoïne qu'elle absorbe en 3 comprimés au milieu de chacun des repas. La tolérance est parfaite, mais pendant cette première semaine les résultats sont peu appréciables. Les crises sont aussi fré-

quentes et aussi intenses. L'angoisse est plus vive et l'intelligence plus claire au fur et à mesure que s'effectue le sevrage barbiturique.

Au cours de la deuxième semaine de traitement, la dose est portée à 0,40 cgr. (4 comprimés). Le rythme des crises est ébranlé ainsi que leur horaire. A certains jours s'accumulent 6 à 7 crises comme auparavant; parfois, au contraire, une à deux en 24 heures. A noter une grande crise convulsive. La tolérance du produit est parfaite.

Troisième semaine : la dose est portée à 5 comprimés (0,50 cgr.). Le journal de la malade porte : lundi, deux crises, atténuées; mardi, une crise; mercredi, zéro; jeudi, zéro; vendredi, une; samedi, zéro; dimanche, zéro.

Tolérance digestive parfaite. Un phénomène un peu particulier est accusé, le fourmillement des extrémités et surtout de la plante des pieds.

Un nouvel examen neurologique montre que les réflexes rotuliens et achilléens sont plus vifs qu'auparavant. Les réflexes de postures sont négatifs: au membre inférieur, le pied placé passivement à angle droit sur la jambe, retombe lentement en équinisme, tandis que le muscle jambier antérieur perd sa contraction tonique en moins d'une seconde.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité.

Quatrième semaine : la dose est maintenue à 5 comprimés par jour. Il n'y a aucune crise durant cette période. Euphorie, joie profonde, intelligence plus alerte transforment la malade qui découvre le plaisir de mille petites occupations futiles.

Le masque n'est plus anxieux, mais rayonnant. L'état général se rétablit rapidement. Le poids a déjà augmenté de 4 kilos.

Cinquième semaine : on réduit la dose à 4 comprimés pour obtenir la disparition du fourmillement discret, phénomène d'intolérance. Il disparaît, en effet. Aucune crise ne survient sous l'influence de cette dose qui, au début

du traitement, s'était montrée insuffisante. Ceci doit tenir à une imprégnation progressive.

Actuellement, la dose optima d'hydantoïne de soude est de 0,40 cgr. par jour. Elle pourra peut-être diminuer encore dans l'avenir.

CONCLUSIONS

MERRITT et PUTNAM, en découvrant la propriété exclusivement anti-convulsive de la diphénylhydantoïne et de son sel sodique, ont fourni au thérapeute un moyen jusqu'alors inconnu de contrôler les accidents de la diathèse épileptique, sans influencer sur l'état psychique du malade.

Les conséquences sociales de cette découverte sont encore plus manifestes chez le sujet susceptible d'acquiescer à une activité normale que chez l'interné.

La nouvelle médication ne s'adresse nullement aux seuls barbituro-résistants; elle s'applique à toutes les formes d'épilepsie et peut être ordonnée d'emblée à un malade neuf.

Si un traitement par les barbituriques a déjà été institué, la substitution par la D.P.H. ou son sel sodique doit être progressive et d'autant plus lente que la dose quotidienne de barbiturique était plus élevée.

Le fait que la D.P.H. a un mode d'action différent de celui des autres anti-convulsifs explique que parfois la suppression complète du barbiturique soit préjudiciable au malade. Dans ce cas, il n'y a que des avantages à maintenir l'association barbiturique D.P.H., dont les composants paraissent agir en synergie.

Les accidents d'intolérance sont rares, peu graves et plus fréquents avec la D.P.H. qu'avec son sel sodique.

Le diphényl-hydantoïate de soude doit probablement sa supériorité sur la forme libre à une absorption intestinale meilleure.

Vu,

Le Doyen :

BAUDOUIN

Vu,

Le Président de Thèse :

LOEPER

Vu et Permis d'Imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

1921

DUCOSTE. — *Annales Médico-Psychologiques*, 1921 t. 2, p. 146.

ROUBINOVITCH et LAUZIER (J.). — *Annales Médico-Psychologiques*, t. 2.

1922

LUMIÈRE et PERRIN. — *Bulletin de la Société Chimique*, t. 35, p. 450.

1937

PUTNAM (T.-J.) et MERRITT (H.-H.). — « Experimental determination of anticonvulsivant properties of some phenylderivatives ». (*Science*, 85, 525, 1937.)

1938

PUTNAM (T.-J.) et MERRITT (H.-H.). — « Le diphénylhydantoïate de soude dans le traitement des troubles convulsifs ». (*J. A. M. A.*, 111-120, 1069, 17 sept. 1938.)

MERRITT (H.-H.), PUTNAM (J.-T.) et SCHWAB. — « A new series of anticonvulsivant drugs tested by experiments on animals ». (*Arch. Neuro-psych.*, 39, 1003, 1938.)

SCHLESINGER. — *Lancet*, 956, 22 oct. 1938.

Lancet, 1085, 5 nov. 1938.

LENNOX (W.-G.). — *Lancet*, 31 déc. 1938, 1544, in C. R.
3^e Congrès international de Copenhague, 21-25 août.
(*C. R. in Pres. Méd.*, n° 5, 58, 16 janv. 1940.)

1939

FROST (L.). — « Sodium diphenyl-hydantoïne — preliminary observations in severe cases ». (*J. Ment. Sc.*, 85, 965, 1939.)

PRATT (M.-B.). — « Sodium diphenyl-hydantoïne (dilan-tin) and its combination with phenobarbital, in treatment of epilepsy : review and preliminary report ». (*J. Ment. Sc.*, 85, 936, 1939.)

CARTON (W. Mc) et CARSON (J.). — « A propos de l'article de Pratt ». (*J. Ment. Sc.*, 85, 965, 1939.)

PHILIPS (D.-P.). — (*Michigan state med. Soc. J.*, 38, 317, 1939.)

COOPE (R.).* — « A new remedy for epilepsy ». (*Lancet*, 6021, 180, 21 janv. 1939.)

KIMBALL (O.-P.). — « The treatment of epilepsy with sodium diphenyl-hydantoïne ». (*J. A. M. A.*, 112, n° 13, 1244 1^{er} avril 1939.)

KIMBALL (O.-P.) et HOVAN (T.-N.). — « The use of dilan-tin in the treatment of epilepsy ». (*Ann. Int. Med.*, 13, 787, 1939.)

PUTNAM (T.-J.). — « Use of sodium diphenyl-hydantoïne as anticonvulsivant ». (*J. A. M. A.*, 112, 2190, 27 mai 1939.)

PHILLIPS (D.-P.), JACKSON. — « Epilepsy as a prison problem. Its treatment with sodium diphenyl-hydantoïne ». (*J. A. M. A.*, 112, 2634, 24 juin 1939.)

WILLIAMS (D.). — « Epilepsy treated with sodium diphenyl-

- hydantoïrate ». (*Proceedings of the Roy. Soc. Med.*, 872, juin 1939.)
- EDITORIAL. — « Social and therapeutic aspect of Epilepsy ». (*Lancet*, II, 254, July 1939.)
- STEEL (J.-P.), SEYMOUR SMITH (A.). — « Epanutin in epilepsy ». (*Lancet*, 6050, 367, 12 août 1939.)
- BLAIR (D.), BAILEY (K.-Ch.), GREGOR (J.-S. Mc.). — « Treatment of epilepsy with epanutin ». (*Lancet*, 6050, 363, 12 août 1939.)
- WILLIAMS (D.). — « Treatment of epilepsy with sodium diphenyl-hydantoïrate ». (*Lancet*, 6056, 678, 23 sept. 1939.)
- LYNCH (D.-A.). — (*Canada Med. Ass J.*, 41, 266, 1939.)
- WRAWER (O.-M.), HARREL JR. (D.), ARNOLD (G.-B.). — (*Virginia med. Monthly*, 66, 522, 1939.)
- BLACK (M.-D.). — « Psychiatric ». (*Quart.*, 13, 711, 1939.)
- LAWS (J.-J.). — « Epanutin in epilepsy ». (*Brit. Med. J.*, 4109, 725, 7 oct. 1939.)
- DAVIDSON (S.), SUTHERLAND (J.-D.). — « Results with Epanutin in mental hospital patients ». (*Brit. Med. J.*, 4109, 720, 7 oct. 1939.)
- EDITORIAL. — « New and non official remedies. Council on pharmacy and chemistry ». (*J. A. M. A.*, 113, 19, 1735, 4 nov. 1939.)
- HOGSON (E.-R.), REESE (H.-H.). — « Sodium diphenyl-hydantoïrate for epilepsies ». (*Wisconsin Med. J.*, 38, 933, nov. 1939.)
- HOGSON (E.-R.), REESE (H.-H.). — « Clinical experiences with dilantin, sodium diphenyl-hydantoïrate ». (*Wisconsin Med. J.*, 38, 968, 1939.)

1940

- HOGSON (E.-R.), REESE (H.-H.). — « La dilantin dans l'Epilepsie ». (*J. A. M. A.*, 114, n° 3, 286, 20 janv. 1940.)

- MERRITT (H.-H.), PUTNAM (J.-T.). — « La dilantin dans les attaques de convulsion ». (*J. A. M. A.*, 114, n° 5, 444, 3 fév. 1940.)
- BLAIR (D.), CAMB (M.-B.). — « Hemiplegie complicating sodium diphenyl-hydantoïlate. Therapy of epilepsie ». (*Lancet*, 6076, 269, 10 fév. 1940.)
- FETTERMAN (J.-L.). — « Dilantin sodium dans le traitement de l'épilepsie. Recherches actuellement en cours ». (*J. A. M. A.*, 115, n° 5, 396, 3 fév. 1940.)
- COHEN (B.), SCHOWSTACK (N.), MYERSON (A.). — « The synergism of phenobarbital dilantin sodium and other drugs ». (*J. A. M. A.*, 114, n° 6, 480, 10 fév. 1940.)
- GOLDSTEIN et WEINBERG. — « Evidence expérimentale des propriétés anticonvulsivantes du diphényl-hydantoïlate de sodium ». (*Arch. of Neur. et Psych.*, 43, n° 3, 453, mars 1940.)
- COOPE (R.) et BURROWS (R.-G.). — « Treatment of epilepsy with sodium diphenyl-hydantoïlate ». — (*Lancet*, n° 11, 400, mars 1940.)
- SCHAEFFET (H.). — « Médication récente dans le traitement de l'épilepsie ». (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Elysée*, 107, 45, mars 1940.)
- GIJSBERTI HODENPIJL (A.-K.-A.). — « Résultats de l'emploi d'un nouvel anticonvulsivant : l'Epanutin ». (*Naandschrift v. Kindergenneeskunde Leyden*, 252, n° 9, mars 1940; *C. R. in J. A. M.*, 114, 24, 2426, 1940.)
- PAGNIEZ (PH.). — « Un nouveau médicament contre l'épilepsie : le diphényl-hydantoïlate de soude ou Epanutin ». (*Pres. Méd.*, n° 25-26, 294, 13-16 mars 1940.)
- BUTTER (A.-J.-M.). — « L'épilepsie traitée par l'Epanutin ». (*Brit. Med. J.*, 1, 483, 23 mars 1940.)
- MERRITT (H.-H.) et PUTNAM (T.-J.). — « Nouvelles expérimentations du phényl-hydantoïlate de sodium dans le traitement des phénomènes convulsifs ». (*Amer J. of Psychiatry N. Y.*, n° 96, 1023, mars 1940; *C. R. in J. A. M. A.*, 114, n° 23, 2333, 8 juin 1940.)

- FRANKEL. — « Dilantin sodium in the treatment of Epilepsy ». (*J. A. M. A.*, 114, 1320, 6 avril 1940.)
- ROBINSON (L.-J.), OSGOOD (R.). — « Comparative effects of phenobarbital and dilantin sodium in the treatment of epilepsy ». (*J. A. M. A.*, 114, n° 14, 1334, 6 avril 1940.)
- LENNOX (W.-G.). — « The drug therapy of epilepsy ». (*J. A. M. A.*, 114, n° 14, 1347, 6 avril 1940.)
- PICKLES (H.-D.). — « L'épanutin dans le traitement de l'épilepsie ». (*Brit. Med. J.*, vol. 1, 590, avril 1940.)
- KLESSENS (J.) et DEKKERS (H.). — « Le traitement de l'épilepsie par l'Epanutin ». (*N. D. l Tsch. Gennesk.*, 28, 1940; *C. R. in Med. Kl.*, 5, 124, 1940.)
- BAUDOIN (A.). — « A propos du traitement de l'épilepsie ». (*Soc. Méd Hôp. S.*, 10 mai 1940.)
- SCHAEFFER (H.). — « Deux médicaments nouveaux dans le traitement de l'épilepsie ». (*Paris Méd.*, n°s 24-25, 293, 15-22 juin 1940.)
- LEREBoullet (J.). — « Synergie du Gardénal, du diphénylhydantoïne de soude, et de diverses autres médications dans le traitement de l'épilepsie ». (*Paris Médical*, n° 40, 5-12 oct. 1940.)

1941

- BAUDOIN (A.). — « Traitement de l'épilepsie par une marque française de diphénylhydantoïne ». (*Bull. Acad. Méd.*, n°s 9-10, 124, 239, 1941.)
- GLEY (P.). — « Action de la diphénylhydantoïne sur le système nerveux central ». (*C. R. Soc. Biologie*, mars 1941, p. 307.)
- PAGNIEZ (PH.), PLICHET (A.). — « Remarques sur l'étiologie de l'épilepsie ». (*Pres. Méd.*, n°s 38-39, 473, 30 avril 1941.)

- BAUDOIN (A.), HAZARD. — « Action cardiovasculaire dépressive exercée par la diphényl-hydantoïne et son dérivé sodique par injection intraveineuse ». (*Bull. Acad. Med.*, n^{os} 24-25, 1941.)
- ANGLADE (L.), COLOMB (D.). — « Traitement et Assistance des épileptiques ». (*Gaz. Hôpitaux*, n^{os} 91-92, 12-15 nov. 1941.)
- BERGOUIGNAN. — « Un nouveau traitement de l'épilepsie ». (*J. Méd. Bordeaux*, n^o 23, 15 nov. 1941.)
- PAGNIEZ (PH.). — « Le nouveau traitement de l'épilepsie par la di-phénylhydantoïne et ses sels ». (*Paris Médical*, n^o 47-48, 30 nov. 1941.)
- LAIGNEL-LAVASTINE. — « Sur un cas de pycnolepsie ». (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 5 déc. 1941.)

1942

- DELAY (J.), DURAND et FOUQUET. — « Un nouveau traitement de l'épilepsie ». (*Journal des Praticiens*, 24 janvier 1942.)
- BERGOUIGNAN. — « Cures heureuses de névralgies faciales essentielles par le diphényl-hydantoïdate de soude ». (*Journal Méd. Bordeaux*, n^o 3, 15 fév. 1942.)
- PAGNIEZ (PH.). — « Traitement de la névralgie faciale par le diphényl-hydantoïdate de soude ». (*Pres. Méd.*, n^o 26, 10 mai 1942.)
- CAILLAUD (R.). — « Contribution à l'étude du traitement de l'épilepsie par le diphényl-hydantoïdate de soude ». (*Thèse Paris*, 1942.)
- VELLUZ et PESEZ (H.). — « Etude sur la diphényl 5-5 hydantoïne et sa combinaison sodique, nouveaux médicaments anti-épileptiques ». (*Communication à la Soc. de Pharmacie* du 4-3-1942.)
- CHEYMOL. — « La 5-5 diphényl-hydantoïne et son sel de sodium, médicaments anti-épileptiques, non hypnoti-

ques ». (*Journ. de Pharmacie et de Chimie*, n° 8-9, p. 305.)

MARCHAND. — « Note sur quelques cas d'épilepsie traités par le diphényl-hydantoïlate de soude (Solantyl) et sur la diphényl-hydantoïne (Di-Hydan) ». (*Soc. Médico-psychologique*, séance du 26 mai 1942.)

GALLOT. — « Statistiques personnelles et réflexions sur le traitement de l'épilepsie par le diphényl-hydantoïlate de soude ». (*Soc. Médico-psychologique*, 22 juin 1942.)

DEVIC, LORAS et BALLIVET. — « Traitement de l'épilepsie par la diphényl-hydantoïne ». (*Lyon Médical*, n° 29, 19 juillet 1942, p. 37.)

BAUDOIN et REMOND. — « A propos du traitement de l'épilepsie par la diphényl-hydantoïne ». (*Bull. Acad. Méd.*, 21 juillet, p. 379.)

BAUDOIN (A.), BERGOUIGNAN (M.), CHAVANY (J.-A.), CLAUDE (H.), LAIGNEL-LAVASTINE, LE GRAND (A.), PAGNIEZ (PH.), PLICHET (A.). — « La diphényl-hydantoïne dans l'épilepsie ». (*Enquête de la Vie Médicale*, sept. 1942.)

LEREBoullet (P.). — « La diphényl-hydantoïne chez l'enfant ». (*La Vie Médicale*, octobre 1942, p. 143.)

1943

VELLUZ (L.), PESEZ (M.). — « Etude sur la diphényl-5-5-hydantoïne et sa combinaison sodique, nouveaux médicaments anti-épileptiques. » (*Mémoire présenté à la Sté de Pharmacie*, le 4 mars 1942. *Annales pharmaceutiques françaises*, janv. 1943, p. 13.)

CUCCATO. — « Sur la thérapeutique de l'épilepsie le diphényl-hydantoïlate de soude (Dintoin) ». (*Chem. Zent.*, 1, 54 1943.)

TULLIDGE-FOX. — « La phenytoin soluble dans l'épilepsie ». (*Chem. Zent.*, 1, 54, 1943.)

